



Diogo Mendonça das Neves

Licenciado em Ciências da Engenharia Química e Bioquímica

**Estudo da Extensão do Período de Reanálise
de Matérias-primas para a Indústria
Farmacêutica**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Engenharia
Química e Bioquímica

Orientador: Mestre Gabriela Lourenço, Sofarimex, Portugal

Co-orientador: Professor Doutor Mário Eusébio, FCT-UNL

Júri:

Presidente: Professor Rui Manuel Freitas Oliveira, Prof. Associado, FCT-UNL

Arguente: Eng^a Susana Maria da Cunha Figueiredo dos Santos, Sofarimex

Vogal: Mestre Maria Gabriela da Conceição Leitão Lourenço, Sofarimex



FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Setembro de 2018

Diogo Mendonça das Neves

Licenciado em Ciências da Engenharia Química e Bioquímica

**Estudo da Extensão do Período de Reanálise
de Matérias-primas para a Indústria
Farmacêutica**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Engenharia
Química e Bioquímica

Orientador: Mestre Gabriela Lourenço, Sofarimex
Co-orientador Professor Doutor Mário Eusébio, FCT-UNL

Estudo da Extensão do período de Reanálise de Matérias-primas para a Indústria Farmacêutica

Copyright © Diogo Mendonça das Neves, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa.

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

Esta tese, dedico-a a todos os que me apoiaram desde o início do meu percurso académico. Não é só minha, mas de todos nós.

Um especial obrigado:

Ao Professor Eusébio, pelo apoio prestado ao longo de todos os anos de faculdade, a presença constante e pronto a ajudar.

À Mestre Gabriela pela fonte de conhecimento, e toda ajuda prestada, sem a qual esta tese não teria sido possível.

À Rita, por toda a ajuda dada estes anos todos, todos os apontamentos, toda a amizade e força dada para continuar.

Ao Kabir, o Eduardo e ao Ema, que me mostram constantemente que as amizades feitas nesta altura são das que mais ficam e das mais verdadeiras. Um forte abraço aos três.

Ao Miguel, que por mais voltas que a vida dê e nos separe, consegue sempre ser o ombro amigo com o qual posso contar.

À Cátia, por todo o amor, carinho e pelo apoio constante. Por ser uma rocha nos momentos mais difíceis e por sempre me manter no rumo certo. Peço desculpa por todos os momentos complicados pelos quais te fiz passar.

E por fim, à minha família direta. Pai. Ricardo, António, Tozé, Avó, e especialmente à minha Mãe. Não há palavras para descrever o amor que sinto por vocês. Sem vocês não haveria sentido a dar à vida e só espero que por mais atribuições que possam ter sido causadas por mim, direta ou indiretamente, possam sentir orgulho por mim e pelo final desta etapa.

Para o bem ou para o mal, terminou.

Obrigado

Resumo

O armazenamento de **matérias-primas** é um processo necessário à indústria farmacêutica. Contudo, trata-se de um processo com pouco consenso à sua volta, não havendo uma metodologia concisa e universal respeitante ao tratamento dos materiais, uma vez que estes passem o seu **período de reanálise**.

Assim, muitas vezes, as indústrias farmacêuticas são obrigadas a armazenar material, sem ter plena noção do estado da validade das mesmas.

Com ajuda de dados fornecidos pela Sofarimex – Indústria Química e Farmacêutica, S.A., a presente dissertação vem com o objetivo de propor uma medida para estender o período de reanálise das matérias-primas com base nas análises de estabilidade feitas anteriormente e apoiada nas **legislações** europeia e portuguesa, bem como nas **GMP**.

Este é um processo contínuo, com atualizações constantes à medida que mais reanálises são feitas, permitindo assim às empresas estarem sempre consciencializadas da validade dos materiais que têm armazenados.

Para apoiar os benefícios desta prática, foi realizada uma avaliação económica que dá uma ideia geral das reduções de custos e de tempo possibilitados pela implementação desta proposta.

Palavras-Chaves: GMP, Matérias-Primas, Redução de Custos, Período de Reanálise

The storage of drug substances is a necessity in the pharmaceutical industry.

However, it's a process without any consensus surrounding it, since there's no clear and universal methodology regarding the handling of raw materials, once their retest period is over.

Hence, many times, the industries are forced to storage materials, without a clear indication of their stability.

With the help of the data collected by Sofarimex – Indústria Química e Farmacêutica, S.A., this dissertation aims to propose a measure to extend the retest period of drug substances, backed by past stability analysis, the adequate legislations and GMP.

It's a continuous process, with constant updates the more retests are performed, allowing the industries to be fully aware of the stability of their stored materials.

To back the benefits of this proposal, an economic evaluation was undertaken, giving a general idea of the cost reductions, made possible by the implementation of this measure.

Keywords: GMP, Drug Substances, Cost Reduction, Retest Period

1. Enquadramento e Motivação	19
1.1 Grupo Azevedos	20
1.2 Sofarimex	20
2. Introdução Teórica	22
2.1 Enquadramento Legislativo	22
2.1.1 ICH	22
2.1.2 GMP	23
2.2 Matérias-Primas	25
2.3 Estabilidade das Matérias-Primas	27
2.3.1 Estabilidade Física	27
2.3.2 Estabilidade Química	28
2.3.3 Estabilidade Microbiológica	28
2.3.4 <i>Stress Studies / Accelerated Life Testing</i>	29
2.4 Reanálise	29
2.5 Análise de Risco	30
2.5.1 Princípios da Análise de Risco:	31
2.5.2 Responsabilidade de uma análise de risco	31
2.5.3 Avaliação do Risco	31
3. Metodologia	34
3.1 Ensaio de estabilidade em matérias-primas	34
3.1.1 Doseamento	34
3.1.2 Humidade	34
3.1.3 Índice de Refração	35
3.2 Reanálises de Matérias-Primas	35
3.2.1 Condensação da Informação	35
3.3 Avaliação de Risco	36
3.4 Avaliação Económica	38
4. Apresentação e discussão dos Resultados Obtidos	42
4.1 Condensação de Informação e Atribuição de novas datas de reanálise	42
4.2 Avaliação de Risco	48

4.3	Avaliação Económica	49
5.	Conclusão.....	54
	Referências Bibliográficas	55

Índice de Figuras

Figura 1.1 - Organização interna Grupo Azevedos (adaptado de [3])	20
Figura 1.2 - Distribuição das exportações oriundas da Sofarimex circa 2016 (adaptado de [7])	21
Figura 2.1 - Aplicações da Q7 a diferentes meios de fabrico (adaptado de [13]).....	25
Figura 3.1 – Fatores de Risco e Níveis de Risco.....	38
Figura 4.1 - Distribuição das Matérias-Primas por Tipo (dados Sofarimex)	42
Figura 4.2 - Quantidade de Lotes vs. N ^o mínimo de reanálises (dados Sofarimex)	43
Figura 4.3 - Exemplo 1 (Laca Azul Índigo) [Gráfico]	44
Figura 8 - Exemplo 2 (Tiamina Cloridrato) [Gráficos].....	47
Figura 4.5 – Reanálises da Nicotinamida (Situação A).....	50
Figura 4.6 – Reanálises da Nicotinamida (Situação B).....	51

Índice de Tabelas

Tabela 2.1 - Principais Guidelines ICH utilizadas na estruturação da dissertação	23
Tabela 3.1 - Níveis de Risco consoante IRC	38
Tabela 3.2 - Preço do laboratório em uso	39
Tabela 3.3 - Tabela resumo das MP's estudadas para a Avaliação Económica	39
Tabela 4.1 - Exemplo 1 (Laca Azul Índigo) [Tabela]	44
Tabela 4.2 - Tabela Resumo Exemplo 1	45
Tabela 4.3 - Exemplo 2 (Tiamina Cloridrato) [Tabelas]	46
Tabela 4.4 - Tabelas Resumo Exemplo 2 [Tiamina Cloridrato]	Error! Bookmark not defined.
Tabela 4.5 - Tabela Resumo da Avaliação de Risco	48
Tabela 4.6 - Risco das Matérias-Primas avaliadas	49

Tabela 4.7 - Resumo dos Custos de Amostragem	50
Tabela 4.8 - Custo do laboratório ao dia	50
Tabela 4.9 - Resumo das reanálises feitas à Nicotinamida	51
Tabela 4.10 - Resumo Redução de Custos com estudo das reanálises	52
Tabela 4.11 - Resumo Redução de Custos do Laboratório.....	52
Tabela 4.12 - Resumo da Redução de Custos	52
Tabela 4.13 - Resumo Redução de Custos com estudo das reanálises 2017	53
Tabela 4.14 - Resumo da Redução de Custos 2017	53

Índice de equações

Equação 1 - Cálculo do IRC.....	37
Equação 2 - Cálculo do Custo Amostragem Reanálise.....	40
Equação 3 - Cálculo do custo diário do laboratório	40

Abreviaturas e Símbolos

API	<i>Active Pharmaceutical Ingredient/ Substância Ativa</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HPLC	<i>High Pressure Liquid Chromatography</i>
ICH	<i>International Conference on Harmonization</i>
GMP	<i>Good Manufacturing Practices</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
LIMS	<i>Laboratory Information System</i>
SAP	<i>Systems, Applications and Products in data processing</i>
MP	<i>Matéria-Prima</i>
IRC	<i>Índice de Risco Calculado</i>
UV/Vis	<i>Ultra-violeta/Vísivel</i>

1. ENQUADRAMENTO E MOTIVAÇÃO

A indústria farmacêutica é, indiscutivelmente, um dos negócios mais importantes da atualidade, diretamente associado ao desenvolvimento da Humanidade. Graças a ela, o ser humano tem acesso ao tratamento, prevenção e rastreio de muitas doenças e maleitas que podem afligir a população.

Dada a natureza do negócio em questão, é de extrema importância que este esteja devidamente regulamentado e que qualquer *guideline* seja universalmente entendida e de fácil aplicação, transversal a qualquer país ou nação. Aqui entram as GMP, Good Manufacturing Practices, que visam uniformizar o bom fabrico e utilização tanto de matérias-primas como de produtos acabados, desde a própria produção até o armazenamento e transporte dos materiais, passando pelo controlo da qualidade dos mesmos.

Cada empresa tem o seu próprio sistema de qualidade farmacêutica que tem que estar obrigatoriamente em cumprimento com a legislação aplicável no país em que está sediado e nos países onde são comercializados os produtos que fabrica.

Na Europa esta regulamentação está compilada no EudraLex Volume 4 e em Portugal no Decreto-Lei 176/2006, Estatuto do Medicamento [1].

Como qualquer indústria, os medicamentos necessitam de matérias-primas para serem desenvolvidos, matérias-primas essas que, se não forem completamente usadas na produção, são armazenadas para futuras utilizações.

Contudo, as matérias-primas têm um prazo de validade, uma data que indica até quando estas se mantêm dentro dos limites de especificação e continuam próprias para uma utilização segura e eficaz. Existem dois conceitos diferentes de prazos de validade para a indústria farmacêutica, data de expiração, finda a qual o material encontra-se completamente impróprio para ser utilizado e tem que ser rejeitado e descartado; e data de reanálise, na qual, ao ser atingida esta data, o material tem que entrar em quarentena e fazer-se nova análise de estabilidade de modo a conferir se este ainda se encontra dentro dos limites de especificação, que ao se verificar possibilita novamente a sua utilização. Atualmente, não existe nenhum modelo concreto que explique o que fazer uma vez atingida a data de reanálise de uma matéria-prima. Estas datas são atribuídas pelos fabricantes e são baseadas em estudos de estabilidade desenvolvidos durante o processo de fabrico das mesmas.

Mas uma vez chegando ao fim desse período, não há informação coerente de como a indústria deve proceder daí para frente. Por norma, as indústrias farmacêuticas reanalisam o material à medida que é necessário, mas com a ajuda da proposta desta dissertação, muitas dessas reanálises podem ser evitadas, o que leva à redução do tempo despendido e dos custos financeiros associados às mesmas. Sendo que não é uma expiração a chegar ao fim, nada indica que o material deva ser descartado se se mantiver dentro dos parâmetros de especificação.

O objetivo principal desta dissertação é arranjar um modo simples, correto e eficaz de reatribuir datas de reanálise às matérias-primas quando o período de reanálise das mesmas chega ao fim e assim reduzir os custos associados à repetição excessiva desta prática concluindo-se assim que, baseando

em dados analíticos obtidos ao longo do tempo que uma matéria-prima se encontra em reanálise, literatura pertinente bem fundamentada, boas práticas laboratoriais, é possível estabelecer um novo período de reanálise, mais longo e que, sempre que se comprar uma determinada matéria-prima, com o mesmo método de fabrico e ao mesmo fornecedor, sabe-se de antemão qual o tempo necessário até se efetuar nova reanálise.

1.1 Grupo Azevedos

O Grupo Azevedos é um nome de extrema importância no núcleo da Farmácia Portuguesa. Desde a criação da botica Azevedos, em 1775, até à atualidade, contam no seu portfólio grandes feitos que o põem na vanguarda do desenvolvimento farmacêutico. Entre eles destacam-se o envolvimento na produção do primeiro medicamento em Portugal e a participação na descoberta das características terapêuticas da leucotomia no tratamento de certas psicoses, que destacou o prof. Egas Moniz com o Nobel de Medicina em 1949[1,2]. De destacar também, a produção da primeira pomada de penicilina e a primeira vacina antipoliomelítica [2].

A empresa está organizada em 5 áreas especializadas, cada qual com a sua função e cuja cooperação leva ao bom funcionamento do grupo como um todo [4].

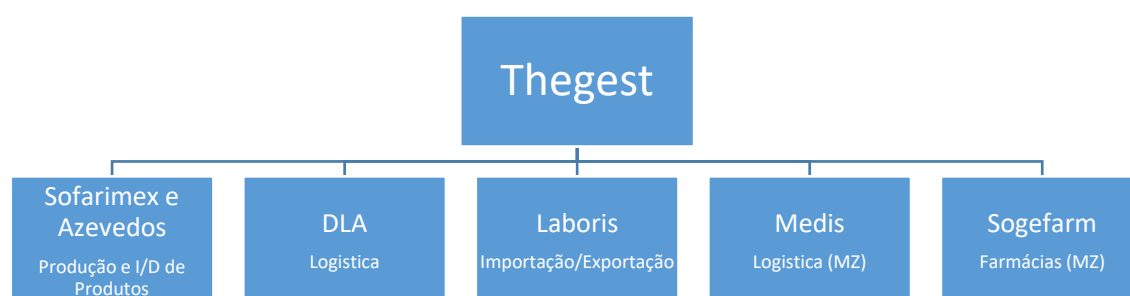


Figura 1.1 - Organização interna Grupo Azevedos (adaptado de [3])

A grande aposta no Desenvolvimento permitiu o crescimento do negócio e manter a relevância do grupo no mercado farmacêutico, tanto nacional como internacional.

Atualmente têm à sua disposição [5]:

- Laboratório piloto em ambiente GMP
- Laboratório Analítico
- 20 Produtos atualmente em desenvolvimento

1.2 Sofarimex

A unidade fabril Sofarimex, foi inaugurada em 1994 com 60% do capital social oriundo do Grupo Azevedos e 40% pertencente ao grupo francês Sanofi – Aventis, após a fusão da Sanofi com a Aventis em 1999) e é especialista no fabrico de formulações de pequena e média série.

Atualmente, todo o capital social pertence ao Grupo Azevedos e entre os seus produtos contam-se sólidos (pós, granulados, comprimidos, cápsulas), líquidos (xaropes, soluções, suspensões e solutos), pomadas e cremes e, estéreis (liofilizados e outros de pequeno volume) [6], tendo no final de Abril de 2017 anunciado um investimento de 9 milhões de euros numa nova linha de produção de estéreis liofilizados, inaugurada a 2 de Maio do mesmo ano [7].

Estando na vanguarda do fabrico de produtos farmacêuticos, tem sido alvo de investimentos superiores a 25 milhões de euros nos últimos 10 anos, a fim de modernizar a sua produção[7].

Atualmente conta com um portfólio superior a 650 produtos distintos, com uma capacidade máxima de produção de 90 milhões de unidades por ano, sendo que 75% dessa produção é exportada para os 5 continentes [6].

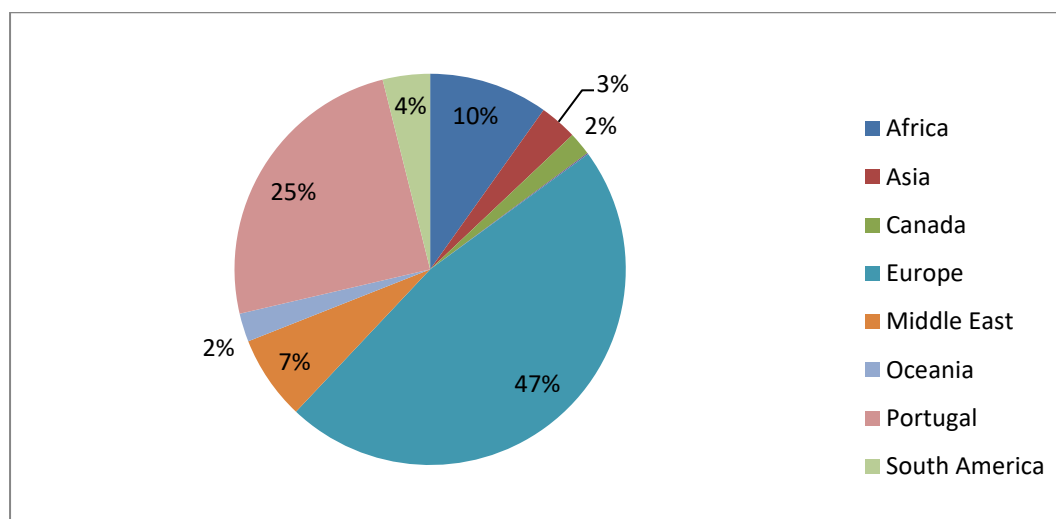


Figura 1.2 - Distribuição das exportações oriundas da Sofarimex circa 2016 (adaptado de [8])

Para além da produção para o Grupo Azevedos, a Sofarimex predispõe ainda uma alargada gama de serviços, tais como [6]:

- Produção em regime de outsourcing;
- CRO e CMO, incluindo:
 - ensaios de estabilidade
 - desenvolvimento e validação de métodos analíticos.

O Sistema Integrado de Gestão (SIG) da Sofarimex está estruturado de modo a satisfazer os referenciais normativos NP EN ISO 9001:2015, NP EN ISO 4397:2008, OHSAS 18001:2007 e NP EN ISSO 14001 nas áreas da Qualidade, Ambiente e Segurança e Saúde no Trabalho [6].

2. INTRODUÇÃO TEÓRICA

2.1 Enquadramento Legislativo

De modo a obter produtos farmacêuticos de qualidade, é necessário que a sua produção esteja muito bem regulamentada e legislada, uma vez que está diretamente relacionada com o desenvolvimento bem-sucedido de um país [9].

Este controlo é necessário para evitar que medicamentos defeituosos e/ou perigosos sejam comercializados e causem problemas na população e descredibilizem os sistemas e profissionais de saúde. Assim, é necessário que os governos aprovem leis e regulamentos que estabeleçam uma produção, comércio e uso de produtos farmacêuticos seja feito de modo apropriado e seguro [9].

Com o passar do tempo as legislações referentes ao ramo farmacêutico foram evoluindo no sentido de globalizar e uniformizar estas legislações, com margem de manobra suficiente que permita a cada governo poder fazer as regulamentações necessárias que melhor se adaptem ao seu país [9].

Numa tentativa de melhor uniformizar estas práticas, foram criadas as GMP (Good Manufacturing Practices), *guidelines* que visam o fabrico adequado de medicamentos, e inauguradas instituições que visassem que estas práticas fossem aplicadas de modo transversal.

2.1.1 ICH

A ICH (International Council of Harmonization) nasceu da necessidade de criar um sistema independente de garantia de qualidade de produtos farmacêuticos, antes destes chegarem ao mercado. Muitos foram os casos em que essa conclusão só chegou por intermédio de uma tragédia, como o caso de talidomida na Europa nos anos 60, um ótimo exemplo da necessidade de um controlo apertado de fabrico de produtos farmacêuticos [10].

A talidomida é um sedativo que apareceu ao público alemão em 1957 catalogado como um produto “*completamente seguro*” para todas as pessoas, incluindo mães, crianças e grávidas, já que os seus criadores “*não conseguiam encontrar uma dose alta o suficiente para matar um rato*”. Assim, sendo, foi comercializado em mais de 40 países com vendas quase a alcançar as da aspirina. Mais ou menos por esta altura descobriu-se que a talidomida aliviava também os sintomas do enjoo matinal e começou a ser receitada *off-label* às suas pacientes grávidas, uma prática que cedo foi seguida em todo o mundo. Infelizmente essa prática foi depois associada a outras ocorrências bem mais graves e

inesperadas. Muitas crianças nasceram manifestando malformações à nascença que foram associadas à toma de talidomida das mães durante a gravidez, acabando por levar à proibição da venda do medicamento na maioria dos países onde se vendia [11].

Graças a este episódio, grandes mudanças atuaram sobre a FDA com restrições mais apertadas no controlo e aprovação de medicamentos a serem vendidos nos EUA, com os fabricantes a terem que comprovar que este é seguro e eficaz antes de ser comercializado. Atualmente este processo pode demorar entre 8 a 12 anos e envolve testes em animais bem como testes clínicos em humanos estritamente regulados [11].

Os anos 60 e 70 viram um rápido aumento de leis, regulações e guias para registar e avaliar dados em segurança, qualidade e eficácia de novos produtos medicinais, uma vez que a indústria estava a tornar-se cada vez mais internacional e a procurar mercados cada vez mais globais. Contudo começaram a surgir divergências nos requisitos técnicos de país para país. Assim que surgiu a necessidade de condensar e harmonizar todos estes regulamentos e métodos, reduzindo assim muitos custos de R&D, de saúde e também o tempo que um novo fármaco demora a chegar ao mercado [10].

A ICH disponibiliza várias *guidelines* que visam ajudar as indústrias farmacêuticas a fabricar produtos de qualidade que vão ao encontro das especificações requeridas, sendo que várias delas foram estudadas no desenvolvimento da presente dissertação.

Guideline	Nome	Utilização
Q1A R2	Stability Testing of New Drug Substances and Products	<i>Guidelines</i> para testar a estabilidade tanto de matérias-primas como produtos acabados, na indústria farmacêutica.
Q1E	Evaluation for Stability Data	Recomendações na utilização dos dados de estabilidade gerados de acordo com os princípios detalhados na Q1A de modo a propor datas de reanálise aquando do registo de um produto ou substância farmacêutica.
Q7	Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients	Descrição detalhada dos vários processos necessários a cumprir para o cumprimento das GMP, aplicadas à produção, manuseamento e transporte de API.
Q9	Quality Risk Management	Aplicações e procedimentos de uma avaliação de risco, no geral e especificamente aplicada à indústria farmacêutica.

Tabela 2.1 - Principais Guidelines ICH utilizadas na estruturação da dissertação

2.1.2 GMP

As GMP fazem parte da Gestão de Qualidade que garante que os produtos farmacêuticos são produzidos e controlados, de um modo consistente e de acordo com os padrões de qualidade apropriados ao seu uso pretendido. As GMP englobam todos os passos na conceção de um produto

ou substância farmacêuticos, desde a receção até ao seu armazenamento e distribuição. Para garantir as boas práticas de fabrico são necessários cumprir alguns requisitos, entre os quais[12]:

- ⇒ Todos os processos de fabrico devem estar claramente definidos, revistos amiúde, e serem capazes de produzir produtos farmacêuticos com a qualidade pretendida e que estejam de acordo com as especificações;
- ⇒ Mudanças significativas nos processos de fabrico devem ser validadas e registadas para que se possa determinar a causa de qualquer problema que possa ter surgido;
- ⇒ As infraestruturas devem estar equipadas adequadamente, incluindo:
 - Trabalhadores treinados e qualificados;
 - Espaços, equipamentos, serviços, transporte e armazenamento adequados;
 - Materiais e recipientes corretos e devidamente etiquetados;
 - Procedimentos e instruções aprovados e de acordo com o PQS (Pharmaceutical Quality System).
- ⇒ Instruções e procedimentos devem estar escritos num formato e linguagem claros e precisos para fácil reprodução;
- ⇒ Procedimentos seguidos corretamente, com os operadores devidamente treinados para esse efeito;
- ⇒ Devem ser feitos registos durante o fabrico que demonstre que todos os passos definidos pelas instruções foram seguidos corretamente e que a quantidade e qualidade dos produtos são as esperadas;

A *guideline Q7 (Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients)* aborda, de um modo geral mas muito completo, os passos necessários para a produção de vários APIs usados no fabrico de produtos farmacêuticos – sejam eles por síntese química, extração, cultura e/ou fermentação celular, recuperados de fontes naturais ou qualquer combinação destes processos – desde receção até o armazenamento e distribuição dos mesmos, incluindo também a produção, controlo de qualidade, embalagem e etiquetagem. Assim tem-se um protocolo a seguir que garante o fabrico de produtos seguros e com a qualidade esperada [13].

A

Figura 2.1 foi retirada diretamente da guideline ICH Q7 e relaciona as suas aplicações a diferentes tipos de produção.

Tipo de Fabrico	Aplicações da Q7 aos passos usados neste tipo de fabrico (a cinzento)
-----------------	---

Fabrico de Produtos Químicos	Produção do material iniciante do API	Introdução do material de início do API no processo	Produção de produtos intermediários	Isolamento e Purificação	Processamento físico e embalagem
API proveniente de fontes animais	Extração de órgãos, fluídos ou tecidos	Cortes, mistura e/ou processamento inicial	Introdução do material de início do API no processo	Isolamento e Purificação	Processamento físico e embalagem
API extraído de fontes vegetais	Extração de plantas	Cortes e extrações iniciais	Introdução do material de início do API no processo	Isolamento e Purificação	Processamento físico e embalagem
Extratos de ervas usados como API	Extração de plantas	Cortes e extrações iniciais		Isolamento e Purificação	Processamento físico e embalagem
Ervas pulverizadas usadas como API	Extração de plantas e/ou cultivo e colheita	Cortes / pulverizar			Processamento físico e embalagem
Biotecnologia: fermentação / cultura celular	Estabelecimento da cultura celular mãe e da cultura celular de trabalho	Manutenção da cultura celular de trabalho	Cultura Celular e/ou fermentação	Isolamento e Purificação	Processamento físico e embalagem
Fermentação "clássica" para produzir API	Estabelecimento da cultura celular	Manutenção da cultura celular	Introdução das células na fermentação	Isolamento e Purificação	Processamento físico e embalagem

Aumento dos requerimentos da GMP

Figura 2.1 - Aplicações da Q7 a diferentes meios de fabrico (adaptado de [14])

De modo a garantir a qualidade das substâncias ativas deve ser feita uma monitorização regular aos mesmos, devidamente documentada de modo a confirmar que as datas de reanálise/expiração e as condições de armazenamento são as mais indicadas. Os testes deste controlo de qualidade devem ser validados e indicar a estabilidade do produto [13].

De modo a serem o mais exatas possíveis, as amostras de reanálise devem ser armazenadas de modo a reproduzir fielmente as condições em que são comercializadas [13].

Por norma os 3 primeiros lotes comerciais são colocados em programas de monitorização de estabilidade para confirmar as datas de reanálise/expiração, sendo que depois pelo menos um lote por ano possa ser incluído (se houver produção nesse ano) e deva ser testado anualmente para confirmar a estabilidade [13]. Os lotes à escala piloto devem seguir a mesma síntese e usar métodos e procedimentos de fabrico que simulem o processo final, a ser usado à escala industrial. Estes lotes irão representar a qualidade dos API's para estudos clínicos e pré-clínicos bem como para a própria indústria e ajudar a atribuir uma data de reanálise/expiração [15]. Para melhor fundamentar a atribuição da data de reanálise, deve ser suportada com informação da estabilidade do produto em questão (dados científicos, bibliografia pertinente, entre outros) [13].

2.2 Matérias-Primas

As matérias-primas são a base de qualquer formulação farmacêutica. São os constituintes de qualquer produto farmacêutico e podemos subdividi-los em dois grupos distintos: API e Excipiente.

API

Segundo o WHO Technical Report No 986 e a Parte II do Volume 4 da Eudralex, por definição um API (também denominado Substância Ativa) é toda e qualquer substância, ou mistura de substâncias, usada no fabrico um produto final, com intuito de atribuir atividade terapêutica ou ter um efeito direto no diagnóstico, cura, mitigação, tratamento ou prevenção da doença, ou ainda ter um efeito direto na restauração, correção ou modificação de funções fisiológicas no ser humano [16]. São estas substâncias que iram atuar como ingrediente ativo principal à função final do medicamento. Também podem ser designados por substância farmacológica [17][18].

São estes ingredientes que conferem à formulação o seu carácter medicinal o que o torna, indiscutivelmente o ingrediente mais importante e, conseqüentemente, o mais caro também [19].

As reanálises aos APIs tendem a ser mais dispendiosas devido à natureza das próprias substâncias. Contudo, por serem mais caras, por norma os APIs são comprados em quantidades tais com o propósito de serem gastos na totalidade aquando da produção, não restando material a ser armazenado. Logo, não havendo material armazenado, não há necessidade de ser reanalisado.

Excipiente

De um modo muito simples, excipiente é toda e qualquer substância que, não tendo qualquer característica farmacêutica permite que o material seja administrado ao paciente da maneira correta e que suporte o caminho e local de ação[20].

Idealmente, um excipiente deve [20]:

- Ser estável e reproduzível;
- Não ter interações indesejadas com o medicamento;
- Ser farmacologicamente inerte;
- Ter a sua função bem detalhada e mecanizada;
- Ser eficaz.

Por norma, os excipientes são substâncias naturais e inertes com ativação e estrutura simples (como o trigo, o açúcar, milho e cereais), mas com a evolução das formulações farmacêuticas, têm sido desenvolvidos excipientes cada vez mais complexos. A sua natureza inerte e inócua já não é um dado adquirido nas formulações medicinais e, em grandes doses, são potencialmente tóxicos [20].

Normalmente uma formulação pode conter vários excipientes, visto cada um ter um propósito diferente. As principais tarefas de um excipiente podem ser [20]:

- Ajuda no processamento da via de distribuição do medicamento, durante a produção;

- Proteger, suportar, melhorar a estabilidade, biodisponibilidade e interação com o paciente;
- Assistir na identificação de produtos e aumentar atributos gerais da segurança;
- Assistir na efetividade e/ou distribuição do medicamento;
- Assistir na manutenção da integridade do material, durante o armazenamento

2.3 Estabilidade das Matérias-Primas

Informação sobre a estabilidade das substâncias ativas serve para demonstrar a variação do grau de qualidade de uma substância farmacêutica com o tempo e sob a influência de vários fatores ambientais como a temperatura, humidade e luz [21].

É importante garantir o fabrico de produtos seguros, eficazes e que respeitam as normas internacionais estabelecidas [15].

Com eles, é possível comprovar de que modo a qualidade de uma substância varia ao longo do tempo, sob a influência de vários fatores ambientais como a temperatura, a humidade, a luz entre outros.

Existem vários fatores que influenciam a estabilidade de um fármaco. Entre os quais destacam-se [22][23]:

- **Temperatura:** Temperaturas elevadas aceleram a degradação do material, ao acelerar a oxidação, redução e hidrólise do material
- **pH:** Variações de pH têm grande influência na taxa de decomposição da maior parte dos fármacos. Como tal, há que haver o cuidado de preparar um perfil de pH-decomposição e só depois formular a solução a um pH que seja aceitável tanto a um nível fisiológico como a um nível de estabilidade
- **Humidade:** Tem que haver um cuidado com a água presente nas formulações uma vez que esta catalisa algumas reações como a oxidação, hidrólise e redução, bem como promove o crescimento microbiano
- **Luz:** Pode afetar a estabilidade dos ingredientes por efeitos térmicos ou energéticos que podem levar a oxidação
- **Estado Físico:** Formas sólidas são muito mais estáveis que líquidas quando na presença de água.
- **Oxigénio:** Exposição matérias-primas ao oxigénio pode afetar a sua estabilidade.

Numa substância farmacêutica existem 3 estabilidades a serem consideradas: **Física, Química e Microbiológica.**

2.3.1 Estabilidade Física

A maioria dos estudos à estabilidade das substâncias farmacêuticas focam-se na estabilidade química das mesmas. Contudo, também se deve ter em consideração a sua estabilidade física.

As propriedades físicas de uma matéria-prima (como, por exemplo, a sua solubilidade) são maioritariamente ditadas pelo seu estado físico e como estas propriedades afetam a eficácia e, potencialmente, a segurança de uma matéria-prima, possíveis alterações de estado físico à matéria-prima devem ser determinadas [24].

A cristalização de substâncias farmacêuticas amorfas é um exemplo deste género de alterações ao estado físico das matérias-primas. Para combater as dificuldades de formulação de medicamentos pouco solúveis em água tenta-se o processo com as matérias-primas no seu estado amorfo, uma vez que a solubilidade das moléculas é maior neste estado. Contudo, estas substâncias tendem a transformar-se nas suas formas cristalinas, devido à menor quantidade de energia necessária para as manter.

Esta cristalização acontece maioritariamente durante o armazenamento longo das substâncias e pode levar a alterações ao comportamento toxicológico e terapêutico das substâncias, podendo vir a torná-las mais seguras [25]

2.3.2 Estabilidade Química

A estabilidade química é um atributo crítico do controlo de qualidade de um material e está diretamente ligado à potência, pureza, eficácia e segurança do mesmo ao longo do seu *shelf-life* [26]. A falta de estabilidade pode complicar os estudos à química e biologia aos materiais. Certas reações específicas que podem conduzir à decomposição das substâncias farmacêuticas. Estas reações são catalisadas por fatores físico-químicas como o pH, outros componentes.

Tanto a FDA como a ICH especificam a necessidade de testes à estabilidade química das substâncias farmacêuticas de modo estabelecer um paralelo entre o tempo e as mudanças que possam ocorrer [27].

2.3.3 Estabilidade Microbiológica

A contaminação microbiológica é um grande problema nas matérias-primas farmacêuticas, causadas maioritariamente por mau manuseamento e/ou armazenamento das mesmas.[28]

Matérias-primas contaminadas dão lugar a produtos contaminados, o que é extremamente perigoso para a população geral.

Hoje em dia, com a importância da garantia da Qualidade tão entranhada nos protocolos GMP, existem procedimentos definitivos para prevenção de contaminação biológica em todas as formulações, e as fichas de segurança das matérias-primas vêm com todas as medidas necessárias para garantir um bom armazenamento e manuseamento garantindo assim pouca contaminação das mesmas.

2.3.4 Stress Studies / Accelerated Life Testing

Os testes de *stress* ajudam a determinar as características de estabilidade intrínsecas de uma molécula, estabelecendo caminhos de degradação para identificar os produtos de degradação mais prováveis e também para validar a capacidade de identificação da estabilidade dos métodos analíticos usados [29].

São conduzidos para fornecer dados sobre produtos de decomposição forçados e mecanismos de decomposição da substância farmacêutica. Estes estudos permitem estabelecer as características de estabilidade intrínsecas das moléculas, como os já falados caminhos de degradação que levam à identificação dos produtos de degradação e consequentemente suportam a estabilidade do método analítico.

Os testes devem incluir os efeitos de temperatura em incrementos de 10° sobre as condições dos testes acelerados, e da humidade, quando for apropriado ($\leq 75\%$). Também deve ser analisada a oxidação e fotólise, bem como a sua suscetibilidade a hidrólise face a um leque abrangente de valores de pH quando em solução/suspensão. Os resultados destes testes vão ser parte integral da informação que será fornecida às entidades reguladoras [22].

É conhecido que alguns caminhos de degradação podem ser complexos e sob condições forçadas, é possível observar-se produtos de decomposição improváveis de se formarem em testes de longa duração ou de condições forçadas. Esta informação também é útil no desenvolvimento e validação de métodos analíticos adequados, embora nem sempre seja necessário examinar todos os produtos de degradação se se demonstrar que na prática estes não são formados [29].

Os ensaios de estabilidade primários servem o propósito de comprovar que uma substância farmacêutica consegue manter-se dentro das especificações durante o período de reanálise, desde que seja armazenado nas condições recomendadas[29].

2.4 Reanálise

Quando uma substância ativa é vendida, vem sempre acompanhada com uma data de reanálise que diz à indústria até quando pode ser usada com garantias de que é própria para a produção.

Estas podem ser garantidas de duas maneiras, por datas de expiração ou de reanálise.

De um modo geral, ambas ditam o mesmo, a principal diferença (e o que as distingue uma da outra) é que a data de expiração é uma data final, finda a qual o material não pode mais ser usado, enquanto que uma data de reanálise apenas dá a garantia de que o material se mantém seguro e estável até à mesma.

Quando as substâncias atingem a sua data de reanálise é necessário que seja feita nova análise ao material, de modo a confirmar que este se encontra em condições de continuar a poder ser utilizado [18].

O período inicial de reanálise é atribuído pelo fabricante e baseia-se nos estudos de estabilidade realizados ao material. Através dos resultados obtidos pelos *stress studies* e testes acelerados,

juntamente com informação científica pertinente, é possível ao fabricante atribuir uma data de reanálise ao material vendido [18]. Esta é a data a partir da qual se sabe que o material deixa de estar assegurado pelo período de reanálise e precisa de ser novamente analisado, de modo a garantir que se mantém dentro dos parâmetros de especificação [22].

Finda essa data, é necessário que este entre em quarentena, sendo que será retirada uma amostra para se proceder à reanálise do mesmo.

Esta implica reanalisar o material, embora neste caso não seja necessário repetir todos os parâmetros analíticos efetuados para a análise inicial realizada pelos fornecedores. No caso das reanálises, apenas são necessários repetir os testes às características do material mais propensas a alterar a sua segurança, integridade física e química e potência do mesmo [18].

Cruzando esses dados com os limites de especificação, é possível determinar se o material se mantém estável ou não. Se tal não se verificar é necessário proceder-se à rejeição da matéria-prima, incorrendo assim grandes custos [18].

Uma vez que esteja comprovado que a substância continua dentro das especificações, e, portanto, mantém-se estável, é possível atribuir nova data de reanálise, a partir do qual deve ser necessário nova reanálise ao material, repetindo o ciclo.

O novo período atribuído deve ser baseado em alguns princípios [18]:

- Todos os resultados disponíveis devem ser considerados;
- Analisar todos os lotes do material em questão e evitar testes a um único lote;
- Considerar também literatura pertinente ao material em questão;
- Verificar o armazenamento correto;
- Considerar quaisquer implicações regulamentares.

A nova data de reanálise será atribuída de acordo com o período calculado e a da anterior data atribuída. A metodologia utilizada deve ser registada e documentada e idealmente deve ser realizado pelo mesmo laboratório que conduziu os testes iniciais, embora nem sempre tal suceda [18].

Apenas as GMP canadianas ditavam que após a reanálise a determinada matéria-prima, esta era válida apenas por um mês.

2.5 Análise de Risco

O fabrico e uso de medicamentos implica um certo risco associado e é importante garantir que a qualidade do produto (ou matéria-prima) deva ser mantida ao longo de todo o seu ciclo de vida de modo a que os atributos se mantenham constantes e consistentes com os averiguados durante as análises [30].

Nem sempre é apropriado ou necessário efetuar um estudo de risco aprofundado para garantir a qualidade do material - a dissertação em questão, vem inclusive tentar demonstrar que essas análises

de risco possam ser menos longas e dispendiosas que o que atualmente são, recorrendo à análise e extrapolação de resultados de análises anteriores.

2.5.1 Princípios da Análise de Risco:

Uma Análise de Risco é assente em certos princípios que devem ser seguidos, de modo a que a análise seja bem-sucedida[31]:

- A análise de risco-qualidade deve ser baseada em conhecimento científico e ter sempre em consideração a segurança do paciente acima de tudo
- O nível de esforço, formalidades e documentação da análise e risco deve ser proporcional com o nível do risco.

2.5.2 Responsabilidade de uma análise de risco

Estes processos devem incluir passos sistemáticos contruídos de modo a coordenar, facilitar e melhorar o processo de decisão de uma análise de risco, sempre com bases científicas válidas.

Estes passos devem incluir, embora não estejam limitados a[31]:

- a) Definir claramente o risco em si bem como a sua probabilidade de ocorrência, incluindo assunções pertinentes;
- b) Reunir informação e dados estatísticos sobre os potenciais danos ou problemas causados pelo risco em análise;
- c) Especificar um período de tempo de modo a melhor gerir a análise.

2.5.3 Avaliação do Risco

A avaliação do risco é composta por 3 pontos principais[30], [31]:

1. Identificação de Risco: Através de dados analíticos e científicos já existentes, identificam-se os potenciais riscos e as suas respetivas consequências. Esses dados incluem historial, análise teórica, opiniões de peritos, literatura relevante, entre outros.
2. Análise do Risco: Trata-se da estimativa do risco associada aos perigos já identificados. É o processo qualitativo ou quantitativo de ligação entre a probabilidade de ocorrência, a severidade e a detetabilidade dos riscos.
3. Avaliação do Risco: Através da comparação dos riscos identificados e avaliados com os critérios de risco estabelecidos, é possível atribuir uma pontuação de risco, e assim identificar os parâmetros com maior inclinação de causarem problemas.

Integração da gestão da qualidade de risco em operações industriais e regulatórias

Quando integradas em sistemas de qualidade, as análises de risco são processos que suportam decisões práticas e “científicas” e, apesar de não refletirem a obrigação da empresa em assegurar os requerimentos regulatórios, pode prover aos reguladores com maiores seguranças e garantias da capacidade da empresa de lidar com potenciais riscos [31].

Controlo de Risco

Este passo envolve todo o processo de decisão que levará à redução ou aceitação dos riscos. Aqui, o objetivo é reduzir o risco até um nível aceitável e o esforço dedicado ao controlo do risco deve ser proporcional à gravidade do risco em si [31].

O controlo de risco foca-se nas seguintes questões [31]:

- a) Estará o risco acima do valor aceitável?
- b) O que pode ser feito para reduzir/eliminar o risco?
- c) Qual é o balanço apropriado entre benefícios e risco?
- d) Serão introduzidos novos riscos como resultados dos riscos que já se encontram em análise?

Redução de Risco

⇒ Tal como o nome indica, este foca-se em processos de mitigação ou prevenção de riscos à qualidade quando estes fogem à especificação aceitável. A redução de risco pode incluir ações para mitigar a severidade e a probabilidade de dano, bem como processos que melhoram a detetabilidade dos perigos e a qualidade dos riscos. Porém a implementação de medida de redução de riscos podem originar o aparecimento de novos riscos ou aumentar os problemas associados a riscos existentes. Logo, deve-se rever a análise de risco para identificar e avaliar qualquer mudança possível nos riscos depois de implementar um processo destes[30].

Admissão de Risco

⇒ Alguns tipos de riscos, por melhor que seja o rastreio, não conseguem eliminar inteiramente. Nesta situação, pode ser aferido que foi implementada uma boa análise de controlo de risco. Pode ser a decisão de aceitar um risco residual em concreto, ou a decisão passiva de aceitar os riscos residuais, nunca os especificando. Contudo estas situações devem ser vistas e tratadas caso-a-caso[31].

Métodos e Ferramentas para Análises de Risco

Existem vários métodos simples, mas eficazes que são normalmente usados para estruturar uma análise de risco, facilitando a organização dos dados e a decisão final. Entre elas, destacam-se [26]:

- Mapeamento de Processo
- Diagramas em Espinha
- FMEA (Failure Modes and Effects Analysis)
- Risk Ranking

Para este estudo, foi efetuado um Risk Ranking, na qual são agrupados vários fatores de risco e atribuídas determinadas pontuações que ao serem somadas darão origem ao respetivo índice de risco associado. O Capítulo 3.3 descreve mais pormenorizadamente esses fatores e a metodologia por trás do raciocínio.

3. METODOLOGIA

3.1 Ensaios de estabilidade em matérias-primas

São vários os ensaios de estabilidade a serem realizados para verificar a estabilidade de uma matéria-prima. Testam diversos comportamentos e várias respostas da mesma quando exposta a determinados fatores.

São parâmetros avaliados para determinar a estabilidade das substâncias farmacêuticas e os parâmetros mais propensos a alterar o comportamento das substâncias, serão constantemente analisados a cada reanálise feita [32].

Neste capítulo serão mencionados alguns dos testes que mais se repetiam ao longo dos estudos às matérias-primas. Uma vez que cada método varia de matéria-prima em matéria-prima (cada um com solvente específico, ou solução-tampão próprio) as descrições foram condensadas, limitando-se ao essencial para que seja claro o propósito de cada teste. Entre estes também foi estudado nalguns casos: Substâncias Aparentadas, Índice de Saponificação, pH, Acidez, entre outros.

3.1.1 Doseamento

Os ensaios de doseamento são indicadores da estabilidade de uma substância que determinam o conteúdo dessa mesma substância. São determinados através de várias maneiras como o método de espectrofotometria UV/Vis, cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) e ensaios de filtração, e pela leitura é possível a pureza da amostra, e assim determinar o grau de pureza do material, bem como inferir quanto à sua estabilidade [33].

3.1.2 Humidade

Os testes à humidade de uma matéria-prima indicam que quantidade de água que está presente na formulação. É importante determinar essa quantidade, uma vez que a presença de água pode desencadear degradação da substância e consequentemente perda de segurança na sua utilização [34].

Os dois principais testes para avaliar e determinar a humidade num material são a titulação por Karl Fischer e a Perda por Secagem.

Karl Fischer

A titulação pelo método de Karl Fischer é uma prática muito usada para quantificar água total numa variedade de produtos. É baseada na equação de Bunsen entre o iodo e dióxido de enxofre em meio aquoso na qual Karl Fischer descobriu como contabilizar quantidade de água em sistemas não aquosos.

Por cada molécula de iodo é consumida uma molécula de água, e assim que toda a água presente no sistema seja consumida, o excesso de iodo é detetado volumetricamente pelo elétrodo indicador do aparelho de titulação que sinaliza o final de titulação[35].

Essa diferença volumétrica representa também a quantidade de água que havia presente na molécula.

Perda por Secagem

A Perda por Secagem, consiste na análise da medição inicial da massa do material, secagem em estufa, e posterior nova medição.

A diferença entre estas duas medidas dá-nos uma percepção da quantidade de água existente no material.

A principal diferença entre os dois métodos supramencionados, passa pelo facto de que, enquanto a Perda por Secagem dá-nos a alteração total da diferença de peso do material resultante de uma secagem, o método de Karl Fischer mede apenas a quantidade de água no material, acabando assim por ser mais preciso e certo [36].

3.1.3 Índice de Refração

O Índice de refração é uma propriedade físico-química intrínseca a cada substância e dá-nos a informação do comportamento do mesmo quando exposto à luz. A velocidade da luz muda quando atravessa os materiais, diminuindo com o aumento do índice de refração do material que está a atravessar [37].

Através da medição do índice de refração consegue identificar-se substâncias e garantir também a presença ou não de impurezas no mesmo. Impurezas essas que comprometem a estabilidade da substância.

Este método apresenta vantagens quando comparado com a medição do pH e da condutividade, uma vez que estes dependem das propriedades eletrónicas da molécula [38].

3.2 Reanálises de Matérias-Primas

3.2.1 Condensação da Informação

De modo a ser possível trabalhar os dados obtidos pelas bases de dados da Sofarimex, foi necessário condensar a informação, de maneira a facilitar o manuseamento da mesma.

Para isso, impuseram-se as seguintes condições aos dados a trabalhar:

- Qualquer matéria-prima que tivesse sido rejeitada aquando alguma reanálise foi excluída do estudo;

- Para poder obter resultados fidedignos e com valor crítico, todas as matérias-primas que só apresentavam uma reanálise também foram eliminadas.

Assim foi possível reduzir o número de dados para 78 lotes (58 matérias-primas diferentes). Para cada uma destas matérias-primas foram analisados todos os boletins de análise de que havia registro.

Cada matéria-prima tem um leque de parâmetros que são avaliados cada vez que esta é analisada. A evolução destes parâmetros com o passar do tempo irá ditar a estabilidade da MP como um todo.

Construiu-se para cada parâmetro avaliado um gráfico de dispersão, de modo a que seja possível avaliar a evolução destes com o tempo. Fazendo a linha de tendência para cada gráfico conseguimos projetar e antever por quanto tempo o parâmetro se manterá dentro dos limites expectáveis.

Sabendo as tendências para cada parâmetro, é fácil verificar qual aquele que estará mais em risco de colocar o material fora dos limites de especificação, tornando-o assim impróprio para utilização.

Esse será considerado o parâmetro crítico (worst case), e é com base na projeção do seu tempo de vida, que se atribuirá nova data de reanálise para a matéria-prima.

3.3 Avaliação de Risco

Para este capítulo decidiu-se tentar caracterizar o tipo de material tendo em conta alguns fatores e verificar o quão esses fatores poderão estar interligados com o número de análises efetuados e, consequentemente, com a estabilidade do próprio material.

Foram analisadas 8 matérias-primas e 9 excipientes, escolhidas aleatoriamente de entre a seleção feita no Capítulo 3.2.1 Condensação da Informação.

Para avaliar o risco de cada matéria-prima escolhida foram atribuídos cinco fatores de risco, com base em características do material que seriam representativas do grau de risco associado às matérias-primas:

Tipo de Matéria-Prima

O tipo de matéria-prima é importante na decisão do risco associado a um material. Neste caso, seria de esperar que a substância ser um API, tivesse um maior risco associado, por serem a substância mais cara e importante na formulação de medicamentos. Contudo, como já foi referenciado, os APIs são comprados apenas nas quantidades necessárias à produção e raramente sobram após a mesma, sendo que são poucas as situações em que é necessária a sua reanálise.

Em contrapartida, os excipientes, sendo substâncias com muito mais utilização que os APIs, são comprados em muito maior quantidade e armazenados para futuras utilizações, sendo que o risco de reanálise aqui é maior.

Data de Reanálise Atribuída pelo Fornecedor

A data inicial de reanálise atribuída pelo fornecedor também pode dizer muito sobre a estabilidade expectável da molécula.

Se o fornecedor atribuir um curto período de reanálise será de esperar que o material seja mais propenso a necessitar de mais reanálises ao longo do seu tempo de vida.

Número de Reanálises até à data

De igual modo ao fator acima, se uma substância tem muitas reanálises feitas, é normal esperar que esse comportamento se mantenha. A quantidade de reanálises é, neste sentido, um indicativo do risco associado às matérias-primas embora neste caso, apenas indique um risco económico mais acentuado, uma vez que quantas mais reanálises são feitas, mais dinheiro e tempo são gastos nelas.

Condições de Armazenamento

Matérias-primas com condições de armazenamento mais rígidas que podem influenciar a estabilidade da mesma, no sentido em que qualquer falha que possa surgir pode ter repercussões graves no tempo de vida da substância. A única característica do armazenamento que diferia de substância em substância da seleção feita era o controlo térmico feito. Assim, matérias-primas armazenadas à temperatura ambiente, têm menos risco associado que matérias-primas com armazenamento refrigerado.

Características Físico-Químicas

Certas características físico-químicas podem ter efeito direto na estabilidade de uma matéria-prima. Nos casos presentes, verificou-se quais as substâncias sensíveis à luz e atribuiu-se um risco maior a essas substâncias. A sensibilidade à luz pode deteriorar as moléculas tornando-as impróprias para o uso.

A Figura 3.1 resume cada indicador de risco e as respetivas pontuações.

Somando cada fator, obtemos o Índice de Risco Calculado (IRC) para cada matéria-prima, conforme se verifica na Equação 1 e o risco atribuído consoante IRC está representado na Tabela 3.1

$$IRC = Fator\ 1 + Fator\ 2 + Fator\ 3 + Fator\ 4 + Fator\ 5$$

Equação 1 - Cálculo do IRC

Risco	IRC
Baixo	5 a 7
Intermédio	8 a 14
Alto	15 a 21

Tabela 3.1 - Níveis de Risco consoante IRC

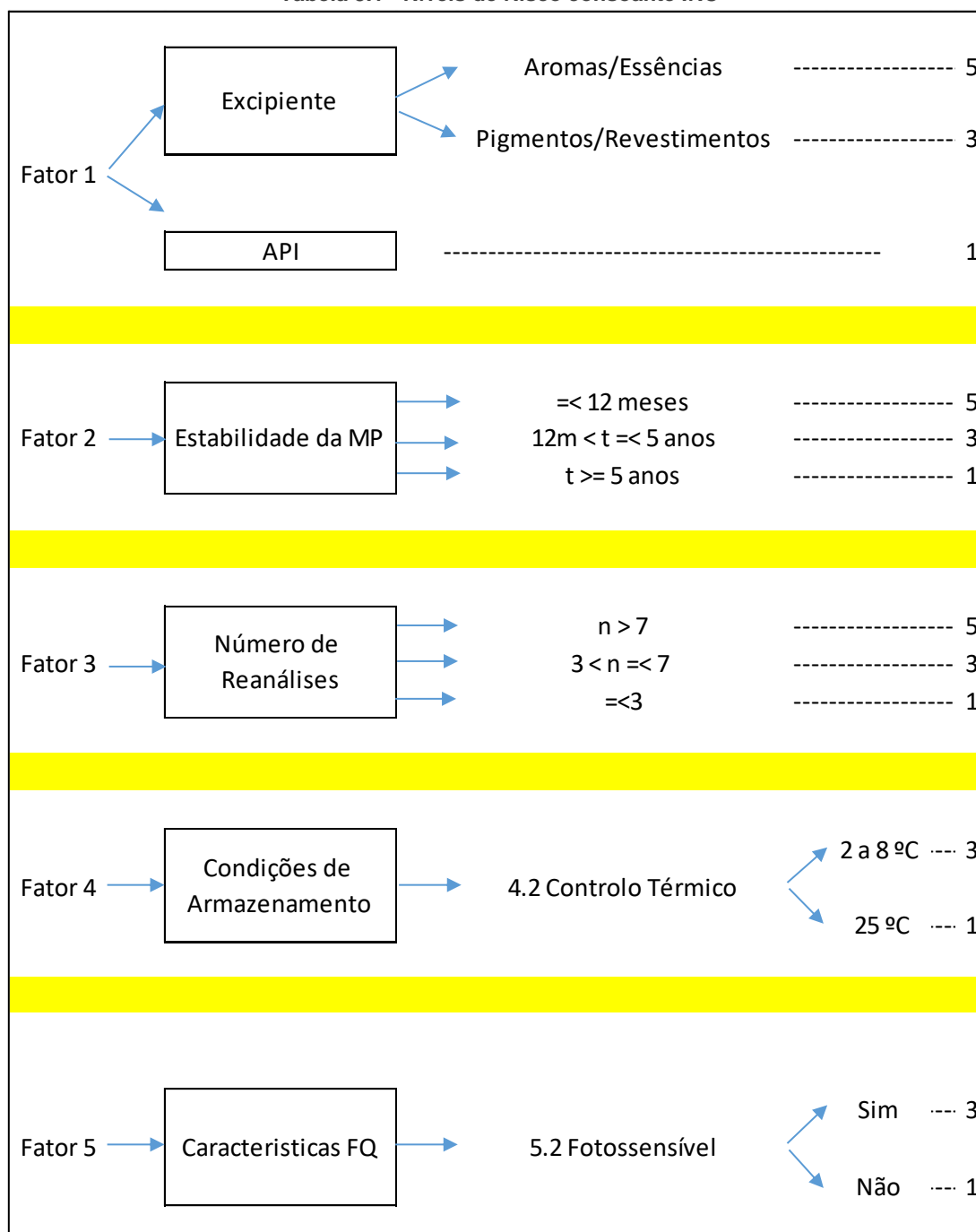


Figura 3.1 – Fatores de Risco e Níveis de Risco

No Capítulo 3.3 falar-se-á em mais detalhe nos resultados obtidos para cada matéria-prima.

3.4 Avaliação Económica

A fim de exemplificar os benefícios do estudo desta tese, o presente capítulo compromete-se a nomear os ganhos monetários com o aumento do período de reanálise.

Como já foi referido, no abrigo desta prática, evita-se armazenamento e reanálises desnecessárias às matérias-primas, que custam dinheiro e tempo à empresa.

Para este estudo económico, estabeleceram-se alguns pressupostos, assumindo o pior cenário imaginável:

- Assumiu-se que o laboratório está a trabalhar 7h45 por dia, uma vez que praticamente todas as matérias-primas têm um ensaio de doseamento que requer o uso de HPLC demorando (em média) imenso tempo a tratar;
- Foram estudadas as mesmas matérias-primas escolhidas para a avaliação de Risco;
- Foi assumido que cada matéria-prima demora um dia de trabalho a ser totalmente reanalisada;
- Considerou-se apenas o uso do laboratório para a prática das reanálises, excluindo qualquer outro uso que lhe pudesse ser dado.

Com estes pressupostos em mente e as tabelas seguintes, temos os indicadores necessários para podermos calcular quanto estaria a Sofarimex a poupar com o aumento do período de reanálise.

Custo/Hora de utilização do laboratório (€/h)	44
---	----

Tabela 3.2 - Preço do laboratório em uso

Código	Matéria-Prima	Unid.	Preço Médio Móvel	Qnt. Amostragem Análise	Qnt. Amostragem Reanálise
1011221	Nicotinamida	Kg	19.00 €	Matéria Prima (20G)	Reanálise MP (20G)
1012059	Piridoxina Cloridrato	Kg	62.95 €	Matéria Prima (20G)	Reanálise MP (20G)
1013373	Tiamina Cloridrato	Kg	76.80 €	Matéria Prima (20G)	Reanálise MP (20G)
1015144	Riboflavina Fosfato Sódio 30%	Kg	349.40 €	Matéria Prima (80G)	Reanálise MP (80G)
1020075	Cloreto de Sódio Cristalizado Puro	Kg	3.52 €	Matéria Prima (80G)	Reanálise MP (80G)
1020091	Espermacete (Cutina CP)	g	8.59 €	MP (50G) + Micro(30G) + 1 A.Exterior(40G)	Reanálise MP (50G) + Micro (30G)
1020187	Cutina GMS	Kg	7.34 €	MP (50G) + 1 A.Exterior (150G)	Reanálise MP (50G)
1021868	Essência de Ananás	Kg	226.73 €	Matéria Prima (80G)	Reanálise MP (80G)
1021876	Laca FD&C Yellow #6 40%	Kg	80.43 €	Matéria Prima (20G)	Reanálise MP (20G)
1021878	Laca D&C Yellow #10 15%	Kg	71.95 €	Matéria Prima (80G) +Micro (20G)	Reanálise MP (50G) + Micro (20G)
1029826	Laca Azul Indigo	Kg	36.55 €	Matéria Prima (50G) +Micro (20G)	Reanálise MP (20G) + Micro (20G)
8110750	Cloridrato Fenilefrina	Kg	500.00 €	Matéria Prima (20G)	Reanálise MP (20G)
8110762	Óleo Essencial de Menta	Kg	60.62 €	Matéria Prima (80G)	Reanálise MP (50G)
8110893	Sulfato de Neomicina	Kg	124.40 €	Matéria Prima (20G) +Micro (5G)	Reanálise MP (20G) + Micro (5G)
8113602	Etilcelulose N22 Pharm	Kg	56.00 €	Matéria Prima (50G)	Reanálise MP (50G)

Tabela 3.3 - Tabela resumo das MP's estudadas para a Avaliação Económica

A Tabela 3.2 dá-nos o custo da utilização do laboratório à hora. Neste custo estão inseridos, materiais, equipamentos e utilidades.

A Tabela 3.3 é uma tabela resumo com os indicadores necessários para poder calcular valores monetários sobre as matérias-primas selecionadas. Nomeadamente dá-nos o Preço Médio Móvel - usado e atualizado em SAP sempre que haja flutuações de preço para o material (entrada, retirada para consumo ou transferência entre Centros) para os cálculos financeiros da fábrica [39] - e as Quantidades de Amostragem das MPs (para este estudo económico, apenas será contabilizada a quantidade de amostragem para a reanálise).

A Avaliação Económica tem dois objetivos:

1. Verificar, das reanálises feitas, quais poderiam ser excluídas se o estudo em questão tivesse sido aplicado desde o início, e quanto dinheiro ter-se-ia poupado se assim tivesse sido;
2. Verificar, as reduções de custo para o ano de 2017, se o estudo tivesse sido aplicado.

Primeiramente foi-se calcular os custos de amostragem para cada matéria-prima através da Equação 2;

$$\textit{Preço Médio Móvel} \times \textit{Qtd Amostragem Reanálise}$$

Equação 2 - Cálculo do Custo Amostragem Reanálise

Sendo que a Quantidade de Amostragem de Reanálise engloba as quantidades para a Qualidade e também a Microbiologia. De seguida, calculou-se o custo diário do laboratório, através da Equação 3

$$\textit{Custo por hora de utilização do lab} \times \textit{Horas de trabalho por Dia}$$

Equação 3 - Cálculo do custo diário do laboratório

Para averiguar que reanálises poderiam ter sido excluídas é necessário fazer uma comparação da situação atual (Situação A) com a situação hipotética de o estudo ter sido aplicado desde o início (Situação B). Para essa comparação, partiu-se do mesmo ponto inicial que na Situação A (primeira reanálise) e aplicou-se o período de reanálise calculado no Capítulo 3.2.1 correspondente a cada matéria-prima.

Se a segunda reanálise da Situação A tiver sido feita durante o período de reanálise verificado na Situação B, significa que pode ser excluída. A segunda reanálise seria então aquando o final do primeiro período de reanálise.

Este procedimento é repetido até chegarmos à última reanálise feita até à data e assim verificar quantas das reanálises feitas podiam ter sido excluídas.

A redução de custos é calculada multiplicando os Custos de Amostragem pelo número de reanálises descartadas, para cada matéria-prima.

Por fim, calcula-se o custo do laboratório para os dias em que as reanálises foram descartadas. Como um dos pressupostos era de que cada reanálise demora um dia de trabalho para ser concluído, basta multiplicar o número de reanálises total pelo custo do laboratório ao dia.

Para a análise ao ano de 2017, verificaram-se quantas reanálises foram cortadas neste ano graças ao estudo desta tese e multiplicam-se pelos custos de amostragem respetivos às matérias-primas, tendo assim o valor de redução de custo para este ano.

Analogamente ao que foi feito no primeiro objetivo da avaliação de Risco, é também calculada a redução de custos associados à utilização do laboratório nestes dias e incorporada na redução de custos total para o ano de 2017.

No Capítulo 4.3 é possível observarem-se tabelas resumo, bem como exemplos ilustrativos deste método.

4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS OBTIDOS

4.1 Condensação de Informação e Atribuição de novas datas de reanálise

Com a ajuda das bases de dados internas (nomeadamente LIMS) da Sofarimex foi possível determinar o número de matérias-primas existentes reanalisadas. Estas remontavam desde 2007 e perfaziam um total de cerca de 187 matérias-primas, num total de 329 lotes reanalisados.

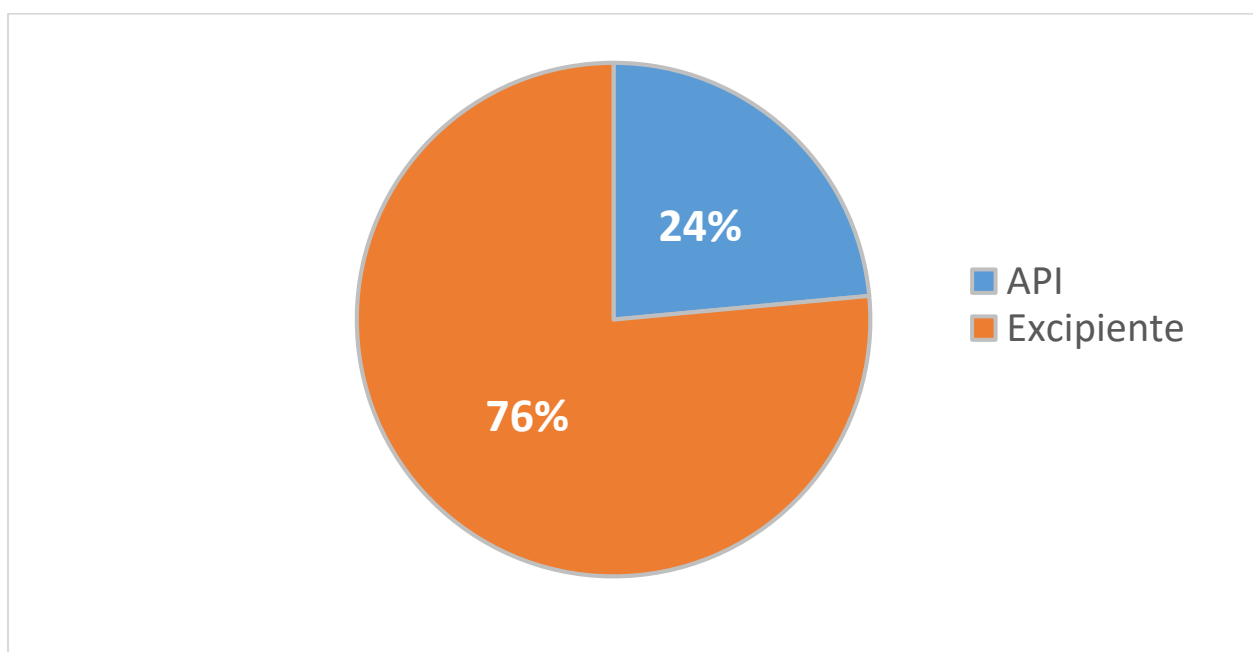


Figura 4.1 - Distribuição das Matérias-Primas por Tipo (dados Sofarimex)

A Figura 4.1 dá-nos a distribuição das matérias-primas em reanálise consoante o seu tipo. Como seria de esperar, os excipientes encontram-se em maior número, uma vez que, como já explicado, os APIs por norma são comprados em quantidades ajustadas à produção das formulações nas quais vão ser usados, não havendo maioritariamente excesso que possa levar à necessidade de serem reanalisados.

Os excipientes, contudo, uma vez que são usados em várias formulações diferentes, são comprados em maior quantidade acontecendo muitas vezes que acabem armazenados durante longos períodos de tempo e necessitem de ser reanalisados quando voltam a ser necessários.

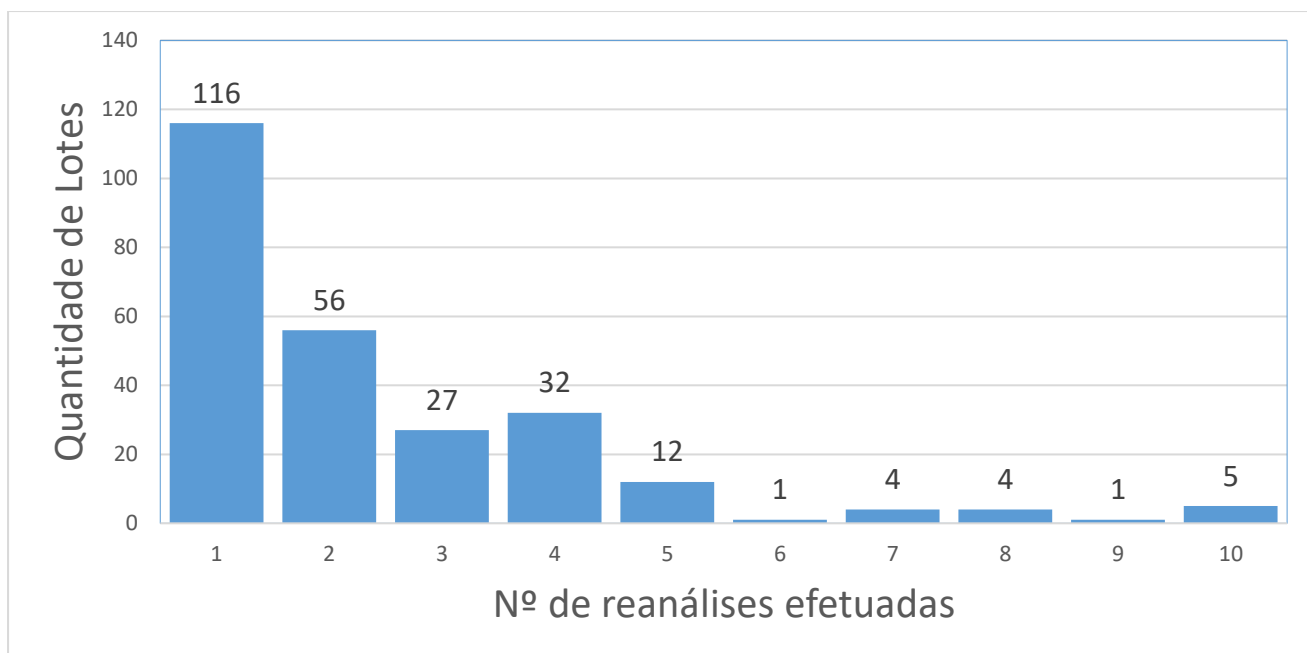


Figura 4.2 - Quantidade de Lotes vs. Nº mínimo de reanálises (dados Sofarimex)

Na Figura 4.2 está uma representação do número de lotes e a quantidade de vezes que estes foram reanalisados. Um total de 622 boletins de análise foram contabilizados e analisados.

O Anexo I tem registado em detalhe todas as matérias-primas analisadas e respetivas reanálises, bem como mais informação pertinente à matéria-prima, tais como tipo, fornecedor, ano de fabrico e data de reanálise inicial.

Para condensar toda esta informação foi necessário cortar da lista todas as matérias-primas com apenas um boletim de análise feito, reduzindo assim o número de matérias-primas para 58 (15 API e 43 Excipientes), com 78 lotes no total. Assim é possível ter dados suficientes para estudar os lotes em questão.

Ao ver cada lote, comparou-se os resultados de cada parâmetro avaliado ao longo do tempo com os respetivos limites de especificação.

A Figura 4.3 mostra um exemplo do que foi feito para cada lote de cada matéria-prima da seleção feita anteriormente.

Neste caso, a Laca Azul Índigo tinha apenas um parâmetro analisada durante as reanálises, o Doseamento.

Todos os valores do Doseamento foram registados em tabela e confirmados que estavam dentro dos limites de especificação, garantindo assim que a matéria-prima se manteve estável ao longo do tempo.

Doseamento

Data	Reanálises(meses)	Doseamento	Minimo	Máximo
16-10-12	0	12	11	14.0
31-01-14	16	11.4	11	14.0
19-03-15	29	11.5	11	14.0
04-06-15	32	11.4	11	14.0
20-07-15	34	11.2	11	14.0
24-02-16	41	12	11	14.0
29-09-16	48	11.5	11	14.0
05-01-17	51	11.7	11	14.0
20-04-17	55	11.3	11	14.0
06-09-17	60	11.4	11	14.0
25-10-17	61	11.2	11	14.0
19-02-18	65	11.3	11	14.0
24-04-18	67	11.2	11	14.0
03-07-18	70	11.34	11	14.0

Tabela 4.1 - Exemplo 1 (Laca Azul Índigo) [Tabela]

De seguida, foi traçado um gráfico de tendências para os resultados obtidos e uma linha de tendência que nos mostra a evolução do Doseamento com o passar do tempo.

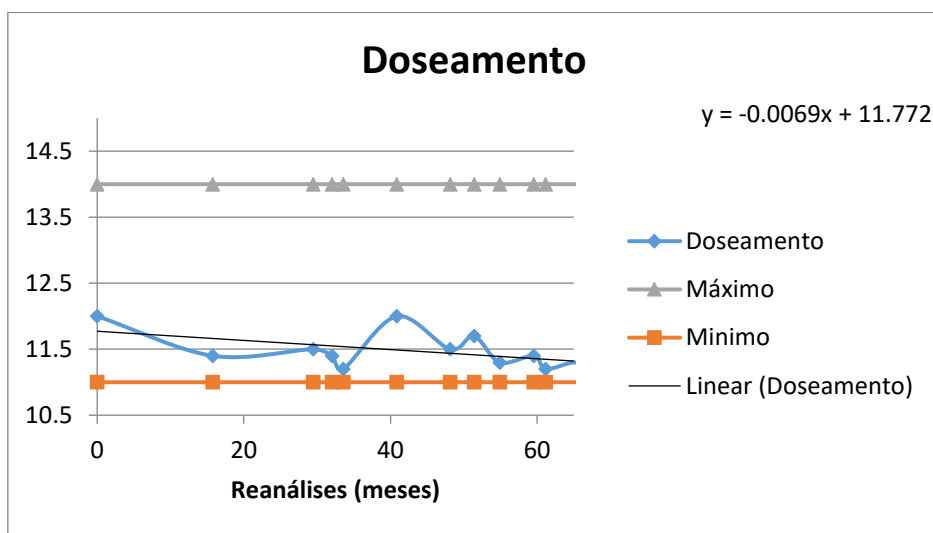


Figura 4.3 - Exemplo 1 (Laca Azul Índigo) [Gráfico]

Analisando essa linha de tendência conseguimos ver que, no caso do exemplo em questão, o Doseamento aproxima-se do limite inferior da especificação. O último passo é calcular, usando a equação da linha de tendência, qual será o período de tempo em que se espera que a matéria-prima atinja esse valor, tornando-a assim imprópria para utilização.

Doseamento

Equação da tendência	$y = -0.0069x + 11.772$	
Calculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado (11,0) (meses)	111.8841	5%=5.9
worst case	118.4375	5.921875

Tabela 4.2 - Tabela Resumo Exemplo 1

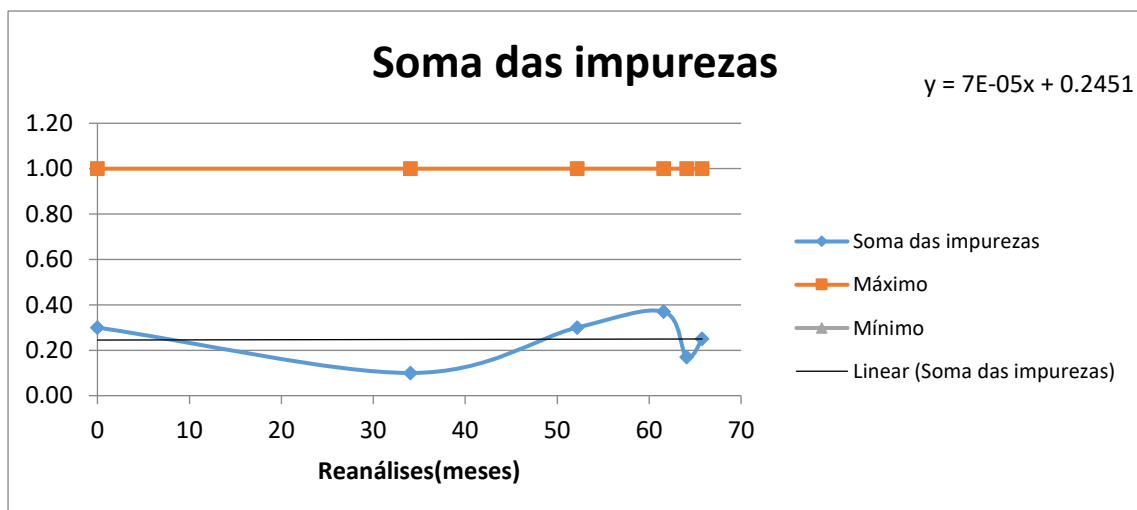
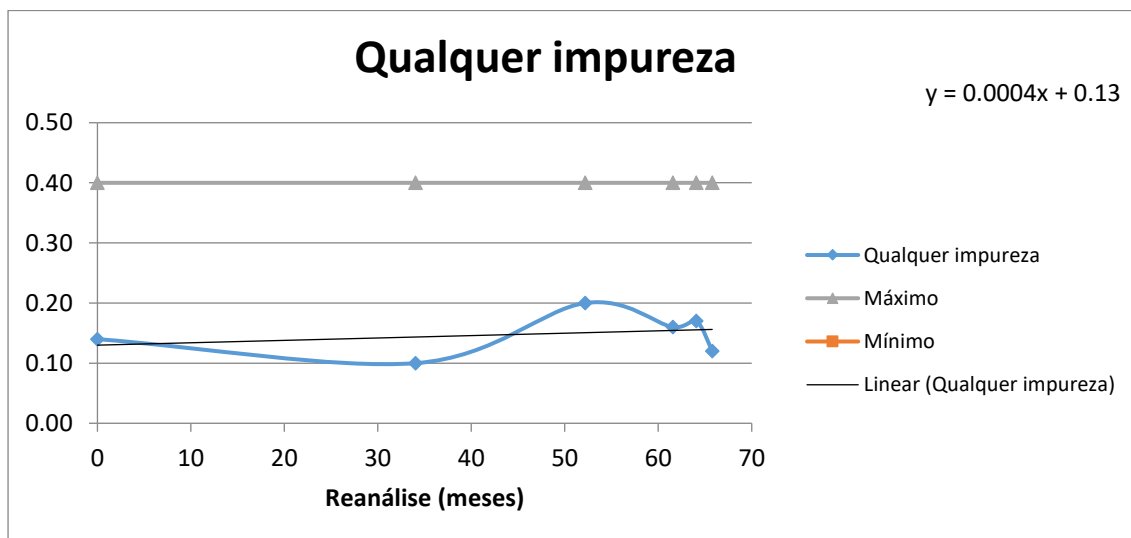
De modo a tornar o valor credível, uma vez que este é um método analítico de determinação de período de reanálise, consideramos apenas 5% do valor calculado, conforme indicado na *guideline* Q1A(R2) da ICH [22]. Estes 5% correspondem ao intervalo de confiança associado à interseção da linha de tendência com o limite de especificação mais próximo. Neste caso, o novo período de reanálise será de 5 meses.

Qualquer impureza				
Data	Reanálises(meses)	Qualquer impureza	Mínimo	Máximo
17-02-12	0	0.14		0.4000
04-12-14	34	0.10		0.4000
31-05-16	52	0.20		0.4000
09-03-17	62	0.16		0.4000
23-05-17	64	0.17		0.4000
13-07-17	66	0.12		0.4000
Soma das impurezas				
Data	Reanálises(meses)	Soma das impurezas	Mínimo	Máximo
17-02-12	0	0.30		1.00
04-12-14	34	0.10		1.00
31-05-16	52	0.30		1.00
09-03-17	62	0.37		1.00
23-05-17	64	0.17		1.00
13-07-17	66	0.25		1.00
Doseamento				
Data	Reanálises(meses)	Doseamento	Mínimo	Máximo
17-02-12	0	99.90	98.5	101.00
04-12-14	34	100.00	98.5	101.00
31-05-16	52	100.60	98.5	101.00
09-03-17	62	99.70	98.5	101.00
23-05-17	64	100.10	98.5	101.00
13-07-17	66	99.20	98.5	101.00
Humidade				
Data	Reanálises(meses)	Humidade	Mínimo	Máximo
17-02-12	0	3.99		5.00
04-12-14	34	4.61		5.00
31-05-16	52	4.09		5.00
09-03-17	62	4.28		5.00

23-05-17	64	3.95		5.00
13-07-17	66	4.17		5.00

Tabela 4.3 - Exemplo 2 (Tiamina Cloridrato) [Tabelas]

O Exemplo 2, da Tiamina Cloridrato é dos casos com vários parâmetros avaliados durante a reanálise. Neste caso, depois de se traçarem os gráficos para todos eles, é necessário verificar qual deles está mais próximo de atravessar o limite de especificação. Este será o parâmetro crítico, e o novo período de reanálise será atribuído em função do mesmo.



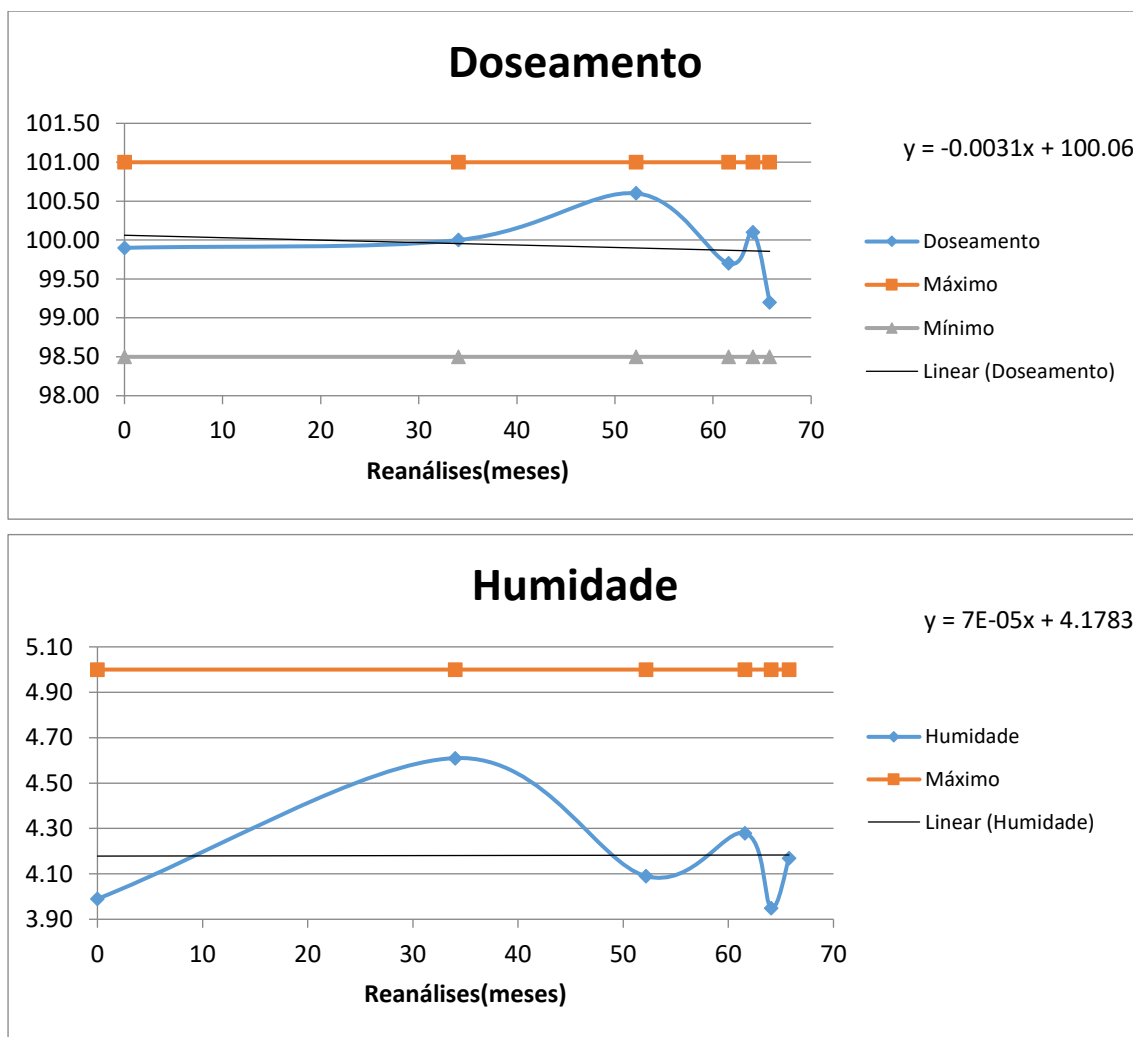


Figura 4 - Exemplo 2 (Tiamina Cloridrato) [Gráficos]

Com estes dados é possível traçar as tabelas resumo para estes parâmetros também:

Qualquer Impureza		
Equação da tendência	$y = 0,0004x + 0,13$	
Calculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado (0,4)	675	5%=34
	675	33.75

Soma das impurezas		
Equação da tendência	$y = 7E-05x + 0,2451$	
Calculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado (X)	10784	5%=539
	10784	539.2143

Doseamento		
Equação da tendência	$y = -0,0031x + 100,06$	
Calculo do tempo máximo em que a	503	5%=25

Humidade		
Equação da tendência	$y = 7E-05x + 4,1783$	
Calculo do tempo máximo em que a	11738	5%=587

mp está conforme o especificado (X)			mp está conforme o especificado (X)		
worst case	503	25		11738	586

Tabela 4.4 - Tabelas Resumo Exemplo 2 [Tiamina Cloridrato]

Neste caso, o novo período de reanálise é de 25 meses, visto que o Doseamento é o parâmetro que mais rapidamente se aproxima do limite de especificação.

Este processo foi repetido para todas as matérias-primas selecionadas, e um resumo do mesmo pode ser visualizado no Anexo II.

4.2 Avaliação de Risco

Com base nos fatores e na seleção de matérias-primas enunciados no capítulo 3.3 foi possível contruir a Tabela 4.5

Código	Matéria-Prima	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4	Factor 5	IRC
1011221	Nicotinamida	1	3	5	1	1	11
1012059	Piridoxina Cloridrato	1	3	3	1	3	11
1013373	Tiamina Cloridrato	1	3	3	1	3	11
1015144	Riboflavina Fosfato Sódio 30%	1	3	5	1	3	13
1020075	Cloreto de Sódio Cristalizado Puro	3	3	5	1	1	13
1020091	Espermacete (Cutina CP)	3	3	5	1	1	13
1020187	Cutina GMS	3	3	5	1	1	13
1021868	Essência de Ananás	5	3	3	1	3	15
1021876	Laca FD&C Yellow #6 40%	3	3	5	1	1	13
1021878	Laca D&C Yellow #10 15%	3	3	5	1	1	13
1029826	Laca Azul Indigo	3	3	5	1	1	13
1120008	Losartan Potássico	1	3	1	1	1	7
1990001	Topiramato	1	1	1	1	1	5
8110750	Cloridrato Fenilefrina	1	3	3	1	3	11
8110762	Óleo Essencial de Menta	5	3	5	1	1	15
8110893	Sulfato de Neomicina	1	5	1	1	1	9
8113602	Etilcelulose N22 Pharm	3	3	3	1	1	11
	MELHOR CASO	1	1	1	1	1	5
	PIOR CASO	5	5	5	3	3	21

Tabela 4.5 - Tabela Resumo da Avaliação de Risco

Matéria-Prima	IRC	RISCO
Nicotinamida	11	Médio
Piridoxina Cloridrato	11	Médio
Tiamina Cloridrato	11	Médio

Riboflavina Fosfato Sódio 30%	13	Médio
Cloreto de Sódio Cristalizado Puro	13	Médio
Espermacete (Cutina CP)	13	Médio
Cutina GMS	13	Médio
Essência de Ananás	15	Alto
Laca FD&C Yellow #6 40%	13	Médio
Laca D&C Yellow #10 15%	13	Médio
Laca Azul Indigo	13	Médio
Losartan Potássico	7	Baixo
Topiramato	5	Baixo
Cloridrato Fenilefrina	11	Médio
Óleo Essencial de Menta	15	Alto
Sulfato de Neomicina	9	Baixo
Etilcelulose N22 Pharm	11	Médio

Tabela 4.6 - Risco das Matérias-Primas avaliadas

Como era esperado, a maior parte dos APIs têm um baixo risco associado, com algumas como a Nicotinamida e a Piridoxina a deverem os seus IRC mais elevados devido ao número de reanálises efetuado e às condições de armazenamento mais rígidas, respetivamente.

Os excipientes, também como já era esperado, detêm os IRC e riscos mais elevados, e irão requerer reanálises mais frequentemente que qualquer uma das matérias-primas estudadas.

4.3 Avaliação Económica

Pelos métodos explicados e os pressupostos assumidos no Capítulo 3.4, o primeiro passo a recorrer foi calcular os Custos de Amostragem de cada matéria-prima, apresentados na Tabela 4.7.

Código	Matéria-Prima	Unidade de Medida	Quantidade de Amostragem				Preço Médio Móvel (€/Kg)	Custo Amostragem (€/Kg)
			Reanálise (g)	Reanálise (Kg)	Micro (g)	Micro (Kg)		
1011221	Nicotinamida	Kg	20	0.02	0	0	19.00	0.38
1012059	Piridoxina Cloridrato	Kg	20	0.02	0	0	62.95	1.259
1013373	Tiamina Cloridrato	Kg	20	0.02	0	0	76.80	1.536
1015144	Riboflavina Fosfato Sódio 30%	Kg	80	0.08	0	0	349.40	27.952
1020075	Cloreto de Sódio Cristalizado Puro	Kg	80	0.08	0	0	3.52	0.2816
1020091	Espermacete (Cutina CP)	Kg	50	0.05	30	0.03	8.59	0.69
1020187	Cutina GMS	Kg	50	0.05	0	0	7.34	0.367
1021868	Essência de Ananás	Kg	80	0.08	0	0	226.73	18.1384
1021876	Laca FD&C Yellow #6 40%	Kg	20	0.02	0	0	80.43	1.6086
1021878	Laca D&C Yellow #10 15%	Kg	50	0.05	20	0.02	71.95	5.0365
1029826	Laca Azul Indigo	Kg	20	0.02	20	0.02	36.55	1.462

8110750	Cloridrato Fenilefrina	Kg	20	0.02	0	0	500.00	10
8110762	Óleo Essencial de Menta	Kg	50	0.05	0	0	60.62	3.031
8110893	Sulfato de Neomicina	Kg	20	0.02	5	0.005	124.40	3.11
8113602	Etilcelulose N22 Pharm	Kg	50	0.05	0	0	56.00	2.8

Tabela 4.7 - Resumo dos Custos de Amostragem

De seguida, foi calculado o custo de utilização do laboratório ao longo de um dia de trabalho, tal como representado na Tabela 4.8

Custo/Hora de utilização do laboratório (€/h)	44
Horas de trabalho do laboratório (h)	7h45
Horas de trabalho do laboratório (min)	465
Custo diário do laboratório (€)	341

Tabela 4.8 - Custo do laboratório ao dia

Conforme explicitado no capítulo anterior, o passo seguinte passou por determinar que reanálises poderiam ser excluídas, caso o estudo desta dissertação tivesse sido aplicado.

Para melhor representar as reanálises ao longo do tempo, traçaram-se linhas temporais das mesmas. No ANEXO III estão representadas todas estas linhas temporais, bem como todos os gráficos e tabelas auxiliares para esta Avaliação Económica. Contudo, vamos apenas focar-nos no caso da Nicotinamida.

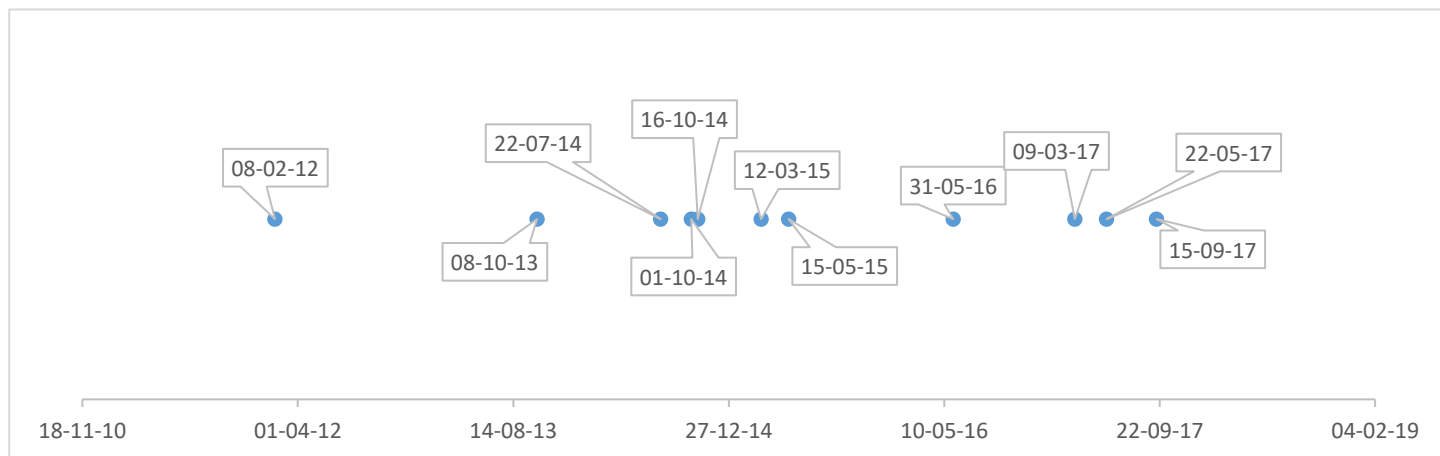


Figura 4.5 – Reanálises da Nicotinamida (Situação A)

A Figura 4.5 ilustra a evolução das reanálises da Nicotinamida na Situação A (a atual). Como pode ser observado, algumas reanálises poderiam ter sido excluídas, com particular atenção para as duas reanálises no mês de outubro de 2014, com apenas 15 dias de diferença entre ambas. Com um estudo bem-feito, poder-se-ia ter reduzido o número de reanálises e, consequentemente, os custos da Sofarimex também.

Aplicando então o método explicado no capítulo anterior, é possível construir uma nova tabela, aplicando a proposta da presente dissertação.

Partindo da data da primeira reanálise efetuada e sabendo que à Nicotinamida foi calculado um período de reanálise de 20 meses, a segunda reanálise só seria necessária a 30/09/13.

Contudo, a matéria-prima só foi reanalisada alguns dias após esta data a 08/10/13, não tendo havido necessidade dum estudo à estabilidade mais cedo.

A nova tabela terá, portanto, como data da segunda reanálise, a mesma que a Situação A.

Para a terceira reanálise, adicionamos novamente o período de reanálise a essa nova data, o que nos dá que esta só seria necessária a 31/05/15.

Logo aqui, seria possível excluir 5 reanálises feitas e continuando este raciocínio podemos obter nova linha temporal, agora com menos reanálises.

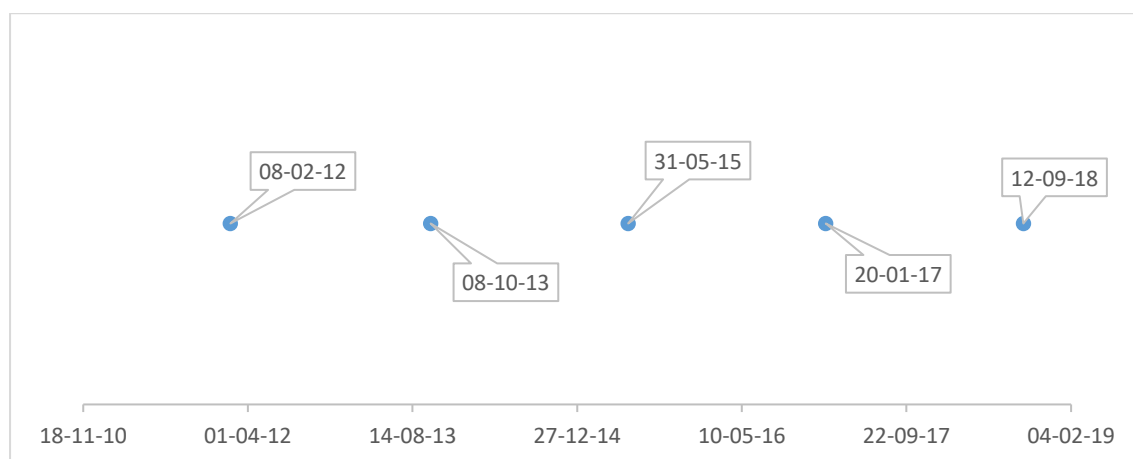


Figura 4.6 – Reanálises da Nicotinamida (Situação B)

Das 11 reanálises feitas à Nicotinamida, apenas triam sido necessárias 4 (com uma quinta apenas necessária a partir do dia 12/09/18), conforme resumido na Tabela 4.9.

Nº de Reanálises Feitas	
Sem Estudo	11
Com Estudo	4
Reanálises Excluídas	7

Tabela 4.9 - Resumo das reanálises feitas à Nicotinamida

Assim sendo, e repetindo o processo para todas as restantes matérias-primas, é possível avançar para os cálculos da redução de custos.

Período de reteste (meses)	Matéria-Prima	Custo Amostragem	Reanálises Excluídas	Poupança de Amostragens
20	Nicotinamida	€ 0.38	7	€ 2.66
9	Piridoxina Cloridrato	€ 1.26	3	€ 3.78
25	Tiamina Cloridrato	€ 1.54	3	€ 4.61
6	Riboflavina Fosfato Sódio 30%	€ 27.95	3	€ 83.86
5	Cloreto de Sódio Cristalizado Puro	€ 0.28	5	€ 1.41
3	Espermacete (Cutina CP)	€ 0.69	0	€ -
5	Cutina GMS	€ 0.37	1	€ 0.37

5	Essência de Ananás	€	18.14	1	€	18.14
10	Laca FD&C Yellow #6 40%	€	1.61	1	€	1.61
5	Laca D&C Yellow #10 15%	€	5.04	2	€	10.07
6	Laca Azul Indigo	€	1.46	5	€	7.31
5	Cloridrato Fenilefrina	€	10.00	3	€	30.00
2	Óleo Essencial de Menta	€	3.03	2	€	6.06
6	Sulfato de Neomicina	€	3.11	0	€	-
18	Etilcelulose N22 Pharm	€	2.80	4	€	11.20
Total =					€	181.07

Tabela 4.10 - Resumo Redução de Custos com estudo das reanálises

Temos então toda a redução de custos das matérias-primas, se as reanálises a mais tivessem sido excluídas segundo o estudo proposto pela presente dissertação.

Falta apenas calcular a redução do custo do laboratório nestas condições.

Nº Total de RA excluídas	40
Custo diário do laboratório (€)	€ 341.00
Redução de Custo do Lab	€ 13,640.00

Tabela 4.11 - Resumo Redução de Custos do Laboratório

Com estes dois indicadores é possível calcular a redução total de custos, caso as reanálises tivessem sido feitas com a proposta desta dissertação.

Redução de custos de amostragem	€ 181.07
Redução de Custos Lab	€ 13,640.00
Horas gastas	310
Redução de Custos Total	€ 13,821.07

Tabela 4.12 - Resumo da Redução de Custos

Conforme observado seria possível uma redução de aproximadamente €14,000 e mais de 310 horas de trabalho laboral de analistas que poderia ter sido redirecionado para outras áreas.

Para o caso específico do ano de 2017, o raciocínio é muito idêntico.

Neste caso, vão ser contabilizadas as reanálises efetuadas em 2017 na Situação A e de seguida vão ser contabilizadas as que poderiam ser excluídas, caso o estudo da dissertação tivesse sido implementado.

Matéria-Prima	Reanálises em 2017	RA excluídas em 2017	Poupança de Amostragens 2017
Nicotinamida	3	2	€ 0.76
Piridoxina Cloridrato	4	2	€ 2.52
Tiamina Cloridrato	3	3	€ 4.61
Riboflavina Fosfato Sódio 30%	2	0	€ -
Cloreto de Sódio Cristalizado Puro	2	1	€ 0.28
Espermacete (Cutina CP)	0	0	€ -
Cutina GMS	1	0	€ -

Essência de Ananás	2	0	€	-
Laca FD&C Yellow #6 40%	2	1	€	1.61
Laca D&C Yellow #10 15%	4	1	€	5.04
Laca Azul Indigo	4	2	€	2.92
Cloridrato Fenilefrina	2	1	€	10.00
Óleo Essencial de Menta	0	0	€	-
Sulfato de Neomicina	0	0	€	-
Etilcelulose N22 Pharm	0	0	€	-
Total =	29	13	€	27.74

Tabela 4.13 - Resumo Redução de Custos com estudo das reanálises 2017

Os casos podem ser observados na Tabela 4.13 em que as matérias-primas não têm reanálises excluídas em 2017 ocorrem quando, por exemplo, a própria matéria-prima não detinha nenhuma reanálise efetuada nesse ano (como o Óleo Essencial de Menta), ou tinha reanálises tão espaçadas cujo o período de reanálise expandido não permitia redução de reanálise (Sulfato de Neomicina).

De seguida calculou-se a redução de custos associada à utilização do laboratório no ano de 2017, seguindo o mesmo raciocínio anteriormente realizado e com estes dois indicadores, foi possível calcular a Redução de Custos Total para o ano de 2017.

Redução de Custos MP 2017	€	27.74
Redução de custos Lab 2017	€	4,433.00
Poupança Total	€	4,460.74
Horas gastas		100h 45min

Tabela 4.14 - Resumo da Redução de Custos 2017

Analogamente ao estudo económico feito anteriormente, seria possível ter reduzido os custos do ano de 2017 em aproximadamente €4,500 e cerca de 100h e 45min de tempo dedicado às reanálises que poderia ter sido ocupado de maneira diferente.

É de notar também que, embora estejam aqui representados os casos mais evidentes de matérias-primas que melhor representam o leque de matérias-primas em constante reanálise, existem mais reanálises a muitas outras matérias-primas que poderiam ter sido evitadas, aumentando assim os ganhos que a empresa teria com a implementação desta proposta.

5. CONCLUSÃO

Conforme esperado, os excipientes são as matérias-primas mais reanalisadas, quando comparados com os APIs, contabilizando 76% de todas as matérias-primas analisadas na dissertação.

A respeito da Avaliação de risco, também como seria de esperar, os excipientes são os materiais com maior risco de reanálises excessivas

Só em 2017 a Sofarimex poderia ter poupado € 4,460.74 em reanálises excessivas e mais de 100 horas de trabalho que poderiam ter sido ocupadas de maneira mais proveitosa para a empresa e criar assim mais lucro.

Se a proposta desta tese tivesse sido aplicada desde a primeira reanálise encontrada nas bases de dados da Sofarimex para estas matérias-primas, a empresa teria poupado aproximadamente € 14,000 e 310 horas de trabalho.

Armazenar matérias-primas sem datas de reanálise bem definidas é uma metodologia morosa que causa bastante desconforto às empresas, uma vez que têm os materiais guardados, sem nunca ter plena noção da validade concreta dos mesmos, incorrendo o risco de estarem a armazenar materiais fora de validade.

É, portanto, inegável que tanto a Sofarimex como a indústria farmacêutica no geral beneficiariam bastante da implementação de uma medida como a proposta desta dissertação, possibilitando assim uma redução de custos e de tempo que poderiam ser redirecionados para fins mais importantes às empresas.

O trabalho apresentado nesta tese é contínuo, e a cada reanálise feita, deve ser calculado um novo período de reanálise, garantindo assim que as datas de reanálise sejam sempre corretas e inegáveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] INFARMED I.P., “Decreto Lei nº. 176/2016, de 30 de agosto,” pp. 1–250, 2006.
- [2] “História - Grupo Azevedos - Grupo Azevedos.” [Online]. Available: http://www.grupoazevedos.com/grupo_azevedos/historia. [Accessed: 05-Aug-2018].
- [3] “Egas Moniz - Facts.” [Online]. Available: https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1949/moniz-facts.html. [Accessed: 05-Aug-2018].
- [4] “Estrutura interna - Grupo Azevedos - Grupo Azevedos.” [Online]. Available: http://www.grupoazevedos.com/grupo_azevedos/estrutura_interna. [Accessed: 05-Aug-2018].
- [5] “Desenvolvimento - Actividade - Grupo Azevedos.” [Online]. Available: <http://www.grupoazevedos.com/actividade/desenvolvimento>. [Accessed: 05-Aug-2018].
- [6] “Sofarimex - Actividade - Grupo Azevedos.” [Online]. Available: <http://www.grupoazevedos.com/actividade/sofarimex>. [Accessed: 05-Aug-2018].
- [7] “Grupo Azevedos inaugura investimento de nove milhões em fábrica de medicamentos - Empresas - Jornal de Negócios.” [Online]. Available: <https://www.jornaldenegocios.pt/empresas/detalhe/grupo-azevedos-inaugura-investimento-de-nove-milhoes-em-fabrica-de-medicamentos>. [Accessed: 17-Aug-2018].
- [8] “Grupo Azevedos (2016) Corporate Slideshow.” 2016.
- [9] M. S. for Health, “Chapter 6: Pharmaceutical legislation and regulation,” *Manag. Sci. Heal.*, p. 6.1-6.16, 2012.
- [10] ICH, “History : ICH.” [Online]. Available: <http://www.ich.org/about/history.html>. [Accessed: 08-Apr-2018].
- [11] B. Fintel, A. T. Samaras, and E. Carias, “The Thalidomide Tragedy: Lessons for Drug Safety and Regulation | Helix Magazine,” 2009. [Online]. Available: <https://helix.northwestern.edu/article/thalidomide-tragedy-lessons-drug-safety-and-regulation>. [Accessed: 11-Aug-2018].
- [12] P. I. Convention and P. I. C. Scheme, “Guide To Good Manufacturing Practice for Medicinal Products,” vol. 7, no. September, pp. 1–12, 2007.
- [13] ICH Expert Working Group, “Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q7,” *ICH Harmon. Trpartite Guidel.*, no. November, p. 49, 2000.
- [14] E. M. Agency, “ICH guideline Q7 on good manufacturing practice for active pharmaceutical ingredients – questions and answers ICH guideline Q7 on good manufacturing practice for active pharmaceutical ingredients – questions and answers Table of contents,” vol. 44, no. February, 2016.
- [15] “Stability testing of pharmaceutical products.” .
- [16] World Health Organization, “WHO expert committee on specifications for pharmaceutical preparations,” *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.*, no. 981, 2013.
- [17] Eudralex, “Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials,” *Eur. J. Health Law*, vol. 11, no. 3, pp. 309–317, 2004.
- [18] “Determination of storage periods for api excipients intermediates and raw materials.pdf.” .

- [19] "Appendix Table 2 . Estimated API price per kilogram , current prices , and estimated generic prices , by WHO EML therapeutic category ."
- [20] "Definition of Pharmaceutical Excipients - pharma excipients." [Online]. Available: <https://www.pharma-excipients.ch/basics/>. [Accessed: 04-Sep-2018].
- [21] "What is Stability Testing? - Pacific BioLabs." [Online]. Available: <https://pacificbiolabs.com/what-is-stability-testing>. [Accessed: 23-Sep-2018].
- [22] ICH Expert Working Group, "ICH Guideline Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products," *Int. Conf. Harmon.*, no. February, p. 24, 2003.
- [23] N. Estime, S. Teychené, J.-M. Autret, and B. Biscans, "Influence of pH, Temperature and Impurities on the Solubility of an Active Pharmaceutical Ingredient (API)," *Int. J. Chem. React. Eng.*, vol. 8, no. 1, 2010.
- [24] K. A. T. A. R. I. N. A. Bystrom, "Screening chemical and physical stability of drug substances *," vol. 8, no. April, pp. 639–643, 1990.
- [25] S. Yoshioka and V. J. Stella, "Physical Stability of Drug Substances," *Stab. Drugs Dos. Forms*, pp. 139–150, 2002.
- [26] Y. (Writer on solid dosage forms) Qiu, Y. Chen, G. G. Z. Zhang, L. X. (Lawrence X. . Yu, and R. V. Mantri, *Developing solid oral dosage forms : pharmaceutical theory & practice* . .
- [27] M. Blessy, R. D. Patel, P. N. Prajapati, and Y. K. Agrawal, "Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs - A review," *J. Pharm. Anal.*, vol. 4, no. 3, pp. 159–165, 2014.
- [28] N. Razvi, R. Awan, B. S. Naqvi, and F. Anjum, "Estimation of Microbial Contamination in Various Active Pharmaceutical Ingredients and Excipients," vol. 3, no. 6, pp. 1771–1777, 2014.
- [29] FDA, "Stability Testing of Drug Substances and Drug Products," *Fda*, no. June 1998, pp. 1–114, 1998.
- [30] J. Shukla, "An International Quarterly Research Journal," no. January 2010, pp. 10–11, 2012.
- [31] ICH Expert Working Group, "Quality Risk Management Q9," *ICH Harmon. Tripart. Guidel.*, no. November, pp. 1–23, 2005.
- [32] Food and Drug Administration, "Guidance for Industry Q1E Evaluation of Stability Data Guidance for Industry Q1E Evaluation of Stability Data," no. June, pp. 1–17, 2004.
- [33] ICH Expert Working Group., "ICH Guideline Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances," *October*, no. October, p. 35, 1999.
- [34] Ž. Marjanović-Balaban, D. Jelić, V. Antunović, and V. Gojković, "Determination of Water Content in Pharmaceutical Substances," pp. 137–141.
- [35] R. P. Ruiz, "Karl Fischer Titration," *Handb. Food Anal. Chem.*, vol. 1–2, pp. 13–16, 2005.
- [36] A. Ranowsky, "Karl Fischer vs. Loss-On Drying - Which Method is the Best?" [Online]. Available: <https://www.cscscientific.com/csc-scientific-blog/karl-fischer-vs-loss-on-drying-which-method-is-the-best>. [Accessed: 01-Sep-2018].
- [37] A. S. Chandami, P. P. Choudhari, and M. P. Wadekar, "Determination of refractive index , density , molar refraction and polarizability constant of substituted N , N ' -bis (salicyliden) -

- arylmethanediamines in different binary mixture refractometrically,” vol. 7, no. 3, pp. 120–126, 2016.
- [38] C. Wacinski and R. Chiarello, “Index of Refraction as a Quality Control Metric for Liquids in Pharmaceutical Manufacturing,” vol. 33, no. 2, pp. 1–7, 2013.
- [39] “Preço Médio Móvel | SAP MM.” [Online]. Available: <https://marcoagb.wordpress.com/2012/09/28/preco-medio-movei/>. [Accessed: 09-Sep-2018].

Matérias-Primas Revistas

Matéria-Prima	Tipo de MP	Lote	Data de Fabrico	Reavaliação	Data de Receção	Boletim de Análise	R1	Tempo de vida (dias)	R2	Tempo de vida (dias)	R3	Tempo de vida (dias)	R4	Tempo de vida (dias)	R5	Tempo de vida (dias)	R6	Tempo de vida (dias)	R7	Tempo de vida (dias)	R8	Tempo de vida (dias)	R9	Tempo de vida (dias)	R10	Tempo de vida (dias)
Ácido Esteárico pó (Edenor L2SM)	E	15080022	24-02-15	23/02/2017	28-08-15	10-09-15	06-04-17	772	15-09-17	934																
Acetato Etilo	A	14110108	30-07-12	11/01/2016	11-11-14	14-11-14	01-02-16	1281	09-03-16	1318	14-07-16	1445														
Ácido Ascórbico Cristalizado (Vit C)	A	12010072	17-09-11	16/09/2013	05-01-12	16-03-12	10-10-13	754	05-07-16	1753																
Ácido Clorídrico	E	11110353	07-06-11	31/01/2013	30-11-11	22-01-12	19-02-13	623																		
		14050181	06-02-14	30/09/2015	20-05-14	01-06-14	08-10-15	609	13-11-15	645	03-02-16	727	23-03-16	776	29-05-16	843										
Ácido Fosfórico Concentrado	E	10040275	31-01-10	31/01/2016	22-04-10	26-05-10	29-11-13	1398	17-11-15	2116																
Ácido Láctico	A	11010315	05-10-10	04/10/2014	26-01-11	09-02-11	07-04-16	2011																		
Ácido Lactobiónico	A	14040327	12-06-13	10/06/2018	24-04-14	12-06-14	02-10-17	1573																		
Ácido Pamidrónico	A	08060176	30-04-08	30/04/2012	09-07-08	???	03-02-10	644	03-11-11	1282																
		11080051	30-09-10	30/09/2014	25-08-11	10-11-11	14-02-13	868																		
		12120256	31-05-12	31/05/2016	18-12-12	24-01-13																				
		16040062	31-05-12	31/05/2016	07-04-16	23-06-16	13-10-16	1596																		
Açúcar	E	12010043	07-12-11	06/12/2012	04-01-12	22-01-12	28-01-13	418	06-05-13	516																
		13040116	28-02-13	28/02/2014	08-04-13	06-05-13	20-03-15	750	25-05-15	816																
		15020136	26-01-15	26/01/2016	10-02-15	17-03-15	01-02-16	371																		
Aerosil 200	E	10010202	01-05-09	-	19-01-10	27-04-10	15-11-12	1294	28-05-13	1488																
		14030145	02-01-14	02/01/2016	18-03-14	02-04-14	29-10-14	300																		
		15040225	23-01-15	22/01/2017	17-04-15	04-06-15	18-04-16	451																		
		16090199	05-05-16	04/05/2018	19-09-16	27-10-16	03-02-17	274																		
		17010264	29-10-16	28/10/2018	30-01-17	07-02-17	06-07-17	250																		
Amberlite IRP	E	10100110	31-07-10	30/06/2012	13-10-10	05-11-10	11-03-14	1319																		
Amido Arroz	A	13040106	20-06-12	20/06/2016	08-04-13	17-04-13	27-09-17	1925																		
Aspartame Granulado Fino 150	E	13010330	04-06-12	05/07/2017	22-01-13	28-01-13	18-03-16	1383																		
Aspartame Pó	E	13010030	03-01-12	04/01/2017	04-01-13	23-01-13	24-02-16	1513	27-04-16	1576	05-09-16	1707	06-01-17	1830	13-10-17	2110										
Avicel pH 112	E	15100199	06-07-15	04/01/2017	19-10-15	06-11-15	09-02-17	584	01-09-17	788	08-11-17	856														
Avicel RC-591	E	09070194	19-09-08	19/09/2011	14-07-09	21-07-09	29-09-11	1105	08-10-12	1480																
Benzoato Benzilo	A	15010186	21-11-13	16/05/2015	19-01-15	02-03-15	07-07-15	593																		
		15110186	18-10-14	10/04/2016	18-11-15	15-01-16	09-05-16	569	25-01-17	830																
		16040307	18-07-16	08/01/2017	29-04-16	09-05-16	17-02-17	214																		
		12010104	07-09-11	06/09/2013	10-01-12	02-02-12	22-07-14	1049																		
Benzocaina	A	09120248	16-12-07	15/12/2010	18-12-09	18-02-10	14-03-13	1915																		
		13070295	09-06-13	08/06/2015	22-07-13	26-07-13	16-07-15	767																		
Bromexina Cloridrato	A	14110198	30-09-14	31/08/2019	17-11-14	28-11-14	07-07-15	280																		
ButilHidroxianizol	E	13050327	04-07-12	31/07/2014	28-05-13	05-06-13	25-09-15	1178	30-10-15	1213	29-02-16	1335	01-07-16	1458	25-10-17	1939										
Candesartan Cilixelil	A	15120011	27-06-15	31/05/2017	01-12-15	19-02-16	14-07-17	748																		

Carbonato Magnésio Leve	E	09060012	11-11-08	30/11/2008	01-06-09	26-09-09	03-12-12	1483																		
Carboximetil cel. Sod. Cekol 700	E	11040016	08-02-11	07/02/2014	01-04-11	15-04-11	15-10-14	1345																		
Carboximetil celulose sod. 7MF	E	12070206	20-06-12	-	18-07-12	28-08-12	06-11-13	504																		
		14060195	09-05-14	09/05/2015	19-06-14	26-06-14	15-06-15	402																		
		15070155	03-12-14	03/12/2015	15-07-15	03-09-15	18-12-15	380																		
Carboximetil Celulose Sódica	E	12040024	31-10-11	-	04-04-12	26-04-12	05-12-12	401																		
		16050144	04-12-15	03/12/2016	10-05-16	02-06-16	16-02-17	440	22-06-17	566																
		16070274	25-01-16	24/01/2017	25-07-16	12-09-16	16-02-17	388	22-06-17	514																
Cetiol LC	E	12100396	16-03-12	16/03/2013	10-10-12	03-12-12	04-03-13	353																		
Ciclidrol	A	09090423	30-04-08	30/04/2013	21-09-09	09-11-09	05-11-12	1650																		
		09090424	31-07-09	31/07/2014	21-09-09	09-11-09	05-11-12	1193	17-01-14	1631																
Citratobutamirato	A	12110196	03-05-12	02/05/2017	15-11-12	05-03-13	04-12-13	580																		
Citrato Trissódico Dihidratado	A	12010100	12-05-11	31/05/2013	09-01-12	08-02-12	19-06-13	769																		
Cloridrato Fenilefrina	A	14010269	19-01-13	31/01/2016	23-01-14	09-04-14	17-02-16	1124	29-07-16	1287	12-10-16	1362	04-01-17	1446	30-03-17	1531										
Cloridrato Oximetazolina	A	14090045	23-09-13	22/09/2016	04-09-14	23-09-14	19-10-16	1122																		
Copovidona	E	15070116	02-03-15	01/03/2017	10-07-15	01-12-15																				
		16100077	04-03-15	03/03/2017	07-10-16	05-12-16	20-03-17	747	15-09-17	926																
Diclonofenac Sódio	A	11010004	30-06-10	31/05/2015	03-01-11	04-02-11	08-04-16	2109																		
Diisetionato hexamidina	A	13010379	30-04-12	30/04/2014	24-01-13	18-04-13	08-07-14	799																		
Esomeprazol Sódico	A	16020047	02-09-12	01/09/2017	08-09-16	16-09-16	27-04-17	1698	02-06-17	1734																
Espermacete (cutina cp)	E	12010359	16-03-11	15/03/2013	31-01-12	09-03-12	30-04-13	776	26-05-14	1123	22-06-15	1559	30-07-15	1597	07-10-15	1666	23-11-15	1713	20-05-16	1892	02-01-18	2484				
Hidroclorotiazida	A	11050042	30-04-11	31/03/2016	04-05-11	27-05-11	15-09-14	1234																		
Laurilsulfato Sódio	E	11070228	21-04-11	20/04/2013	21-07-11	31-08-11	22-05-13	762																		
		13060209	01-02-13	01/02/2015	18-06-13	05-08-13	10-02-15	739	13-03-15	1422																
Levilite	E	11030409	02-02-10	20/04/2014	30-03-11	26-04-11	02-10-14	1703	25-02-15	1849																
Levoflaxina Hemidratada	A	14020012	02-01-14	02/01/2016	03-02-14	27-03-14	21-04-16	840																		
Lasartan Potássico	A	12110133	30-04-12	31/03/2015	10-11-12	05-03-13	16-06-15	1142																		
		12110134	30-04-12	311//03/2015	10-11-12	05-03-13	16-06-15	1142	30-09-15	1248	10-11-15	1289														
Manitol Apirogénico	A	08070123	15-04-08	30/04/2013	11-07-08	30-07-08	03-11-11	1297	24-01-13	1745																
Metamizol Sódico Monohidratado	A	14030181	25-01-14	31/01/2018	20-03-14	16-04-14	09-05-14	104																		
		14080020	14-07-14	31/07/2018	27-08-14	09-09-14																				
Metoclopramida Monocloridrato Monohidratado Pó	A	11040246	21-01-11	31/01/2014	18-04-11	06-07-11	28-02-14	1134																		
		14030042	24-01-14	31/01/2017	06-03-14	28-05-14																				
Neomicina Sulfato	A	12040031	11-09-11	11/09/2016	04-04-12	18-05-12	18-10-13	768																		
		14050007	11-02-13	11/02/2015	05-05-14	20-05-14	30-03-15	777	29-06-16	1234																
		16050223	16-05-15	16-05-15	16-05-16	29-06-16	02-06-17	748																		
Nicotinamida (Vit PP)	A	12010073	12-07-11	11/07/2014	05-01-12	08-02-12	08-10-13	819	22-07-14	1106	01-10-14	1177	16-10-14	1192	12-03-15	1339	15-05-15	1403	31-05-16	1785	09-03-17	2067	22-05-17	2141	15-09-17	2257
Nicotinado Benzilo	A	10080078	31-07-10	30/06/2011	27-08-10	21-09-10	10-04-12	619	13-06-13	1048																
		13040128	28-02-13	31/01/2014	09-04-13	13-06-13	17-02-14	354	19-06-15	841																

		15060145	31-03-15	28/02/2016	15-06-15	19-06-15	28-06-15	89																		
Óxido de Zinco	E	14010125	17-09-13	17/09/2014	14-01-14	05-03-14	23-09-14	371																		
		14110239	07-05-14	07/05/2015	19-11-14	27-11-14	13-07-15	432	31-08-15	481	07-10-15	518	23-06-16	778	23-09-16	870										
		15110065	26-05-15	25/05/2016	06-11-15	25-11-15	27-06-16	398	23-09-16	486	09-12-16	563														
Pantoprazol Sódio Sesquidratado MSN	A	11080050	31-07-11	31/12/2013	25-08-11	07-10-11	28-05-14	1032																		
Pantoprazol Sódico 1,5 H2C	A	10120161	30-11-09	31/10/2011	14-12-10	07-01-11	23-03-12	844																		
Paradiclorobenz eno	A	13040328	31-07-12	30/04/2014	23-04-13	29-05-13	16-10-14	807																		
		14090214	30-06-14	30/09/2015	18-09-14	16-10-14	08-10-15	465																		
		15070206	31-07-15	31/07/2016	22-07-15	08-10-15	06-10-16	433	05-06-17	675																
Piridoxina Cloridrato (Vit B6)	A	12010069	21-05-11	20/05/2014	05-01-12	17-02-12	22-07-14	1158	01-10-14	1229	10-11-14	1269	09-03-17	2119	23-05-17	2194	13-07-17	2245	11-09-17	2305						
		14110131	07-02-14	06/02/2017	12-11-14	20-11-14	29-05-17	1207																		
Pramipexol Diclorohidrato Monohidratado MSN	A	14050159	31-03-13	28/02/2013	15-05-14	15-05-14	13-04-16	1109																		
Pravastadina Sódica Teva	A	12020180	31-01-12	31/12/2016	10-02-12	20-07-12	18-09-13	596																		
		12120227	30-11-12	31/10/2017	10-09-13	19-09-13																				
Rabeprazol Sódico Amino Monohidratado	A	12030123	31-12-11	30/09/2012	14-03-12	11-09-12																				
		13070214	30-06-13	31/03/2014	16-07-13	02-09-13	01-07-14	366																		
		13070392	31-07-13	30/04/2014	29-07-13	21-05-14	01-07-14	335																		
Riboflavina Fosfato Sódio (Vit B2)	A	12010075	01-04-11	29/12/2013	05-01-12	23-02-12	10-10-13	923	22-07-14	1208	01-10-14	1279	10-11-14	1319	10-04-15	1470	20-05-15	1510	31-05-16	1887	13-03-17	2173	22-05-17	2243		
Salicilato Metilo	E	09060045	11-02-09	11/02/2014	03-06-09	16-07-09	25-07-12	1260																		
Solução Gluconato Clorhexidina	A	14090216	14-04-14	03/01/1900	18-09-14	25-09-14	30-11-16	961																		
Solução Gluconato Clorhexidina 20%	A	10110353	26-10-10	26/10/2012	29-11-10	06-12-10	04-12-12	770																		
		13070227	30-05-13	30/05/2015	16-07-13	02-08-13	11-06-15	742																		
		15040229	20-04-15	05/02/2017	20-04-15	11-06-15	15-02-17	667																		
Solução Cetrimida 40%	A	12120124	31-07-12	31/07/2017	10-12-12	23-01-13	02-06-16	1402	06-02-17	1651																
Solução Neomicina	A	09050063	01-03-08	01/03/2009	08-05-09	18-06-09	29-07-10	880	20-07-11	1236	10-09-12	1654														
		10060085	01-09-09	01/09/2011	15-06-10	29-07-10	10-09-12	1105	09-12-13	1560																
Tadalafil micronizada	A	13080072	31-07-13	30/06/2016	26-08-13	17-09-13	21-06-17	1421																		
Tiamina Cloridrato (Vit B1)	A	12010070	06-11-11	05/11/2014	05-01-12	17-02-12	02-12-14	1122	31-05-16	1668	09-03-17	1950	23-05-17	2025	13-07-17	2076										
Ureia Cristais	A	12060221	23-05-12	31/05/2017	22-06-12	29-06-12	03-02-16	1351																		
Vancomicina Cloridrato	A	13050178	11-02-13	10/02/2015	14-05-13	11-06-13																				
		14120078	02-06-14	01/06/2016	09-12-14	23-12-14	30-01-17	973																		
Topiramato	A	09040123	30-09-08	30/09/2013	08-04-09	09-07-09	07-05-13	1680																		
		09040129	31-03-09	31/03/2014	08-04-09	16-09-09	30-01-14	1766																		
		09040130	31-03-09	31/03/2014	08-04-09	16-09-09	07-05-13	1498																		
		09040131	31-03-09	31/03/2014	08-04-09	09-11-09	30-01-14	1766	16-05-14	1872																
		09070321	30-09-08	30/09/2013	22-07-09	10-12-09																				
		09070322	30-09-08	30/09/2013	22-07-09	10-12-09	14-03-13	1626																		
		09070323	30-06-09	30/06/2014	22-07-09	10-12-09	16-05-14	1781																		
		09070359	30-09-08	30/09/2013	23-07-09	10-12-09																				
		09070360	30-09-08	30/09/2013	23-07-09	10-12-09	16-05-14	2054																		
		14050097	31-03-09	31/03/2014	09-05-14	17-06-14	21-10-14	2030																		
		14050098	30-06-09	30/06/2014	09-05-14	08-07-14	21-10-14	1939	13-02-15	2054																
		15010250	30-06-09	30/06/2014	21-01-15	18-02-15	17-04-15	2117																		

		15010251	30-06-09	30/06/2014	21-01-15	23-04-15	17-07-15	2208	30-11-15	2344	14-03-16	2449														
		15070115	30-06-09	30/06/2014	10-07-15	11-09-15	10-11-15	2324	14-03-16	2449																
		16010308	30-06-09	30/06/2014	26-01-16	14-03-16	01-08-16	2589	14-10-16	2663																
		16070252	30-06-09	30/06/2014	20-07-16	14-10-16	10-01-17	2751																		
		16100209	30-06-09	30/06/2014	14-10-16	17-11-16																				
		16100210	30-06-09	30/06/2014	14-10-16	10-01-17	17-03-17	2817																		
		17010200	30-06-09	30/06/2014	01-01-17	17-03-17	09-10-17	3023																		
		17010201	30-06-09	30/06/2014	19-01-17	08-05-17	09-10-17	3023																		
Aroma Anis 68550-DC	E	10060152	24-05-10	09/11/2012	16-06-10	23-06-10	26-10-12	886	06-05-13	1078																
Aroma Baunilha	E	11100023	21-09-11	21/09/2012	06-10-11	22-11-11	17-10-12	392	25-02-13	523																
Aroma Cereja IFF 740	E	11020132	26-01-11	26/01/2012	10-02-11	16-02-11	17-02-12	387	17-04-12	447	26-03-15	1520	28-05-15	1583												
		12070116	25-06-12	25/06/2013	10-07-12	20-07-12	23-07-13	393	28-05-15	1583																
		13090149	09-08-13	09/08/2014	12-09-13	19-09-13	26-11-14	474	28-05-15	657	14-09-15	766	23-10-15	805												
		15110246	11-11-15	10/11/2016	23-11-15	09-12-15	20-12-16	405	09-03-17	484	04-05-17	540	07-06-17	574	13-10-17	702										
Aroma Contramarum 49984	E	09090116	30-07-09	20/07/2011	07-09-09	13-10-09	18-05-12	1023	26-02-13	1307	28-10-13	1551														
		14010229	01-11-13	22/10/2015	20-01-14	30-01-14	20-09-16	1054	15-11-16	1110	16-05-17	1292	05-01-18	1526												
Aroma Framboesa 21820	E	12060167	10-04-12	10/04/2013	18-06-12	29-06-12	02-05-13	387																		
		15010039	09-12-14	09/12/2015	06-01-15	12-01-15	21-11-16	713																		
Aroma Framboesa 54428 A7	E	11120077	30-06-11	30/06/2012	12-12-11	21-12-11	23-07-12	389	07-09-12	435																
		12110345	15-08-12	15/08/2013	27-11-12	11-01-13	14-03-14	576	21-04-14	614																
		14090305	02-04-14	02/04/2015	26-09-14	30-09-14	29-06-15	453	29-09-16	911	06-04-17	1100	02-10-17	1279												
Aroma Framboesa PHL-217843	E	15010024	05-12-14	04/12/2016	05-01-15	09-02-15	20-12-16	746	14-02-17	802																
Aroma Laranja	E	12100116	11-09-12	11/09/2013	09-10-12	16-10-12	17-10-13	401																		
		14100237	20-09-14	20/09/2015	20-10-14	28-10-14	16-12-15	452	01-03-16	528																
Aroma Laranja 51941-A	E	11080008	11-01-11	11/07/2012	04-08-11	24-08-11	23-07-12	559	25-02-13	776																
Aroma Menta	E	11090038	27-07-11	31/07/2012	06-09-11	06-10-11	05-09-12	406																		
		13080077	31-07-13	31/07/2014	27-08-13	13-09-13	30-09-14	426																		
		14090049	06-08-14	01/08/2015	05-09-14	29-09-14	24-09-15	414	02-11-15	453	14-09-16	770														
		15100080	16-09-15	10/09/2016	08-10-15	02-11-15	14-09-16	364	28-11-16	439	17-02-17	520														
Aroma Menta RO 30828/110957	E	11060223	27-05-11	27/05/2012	21-06-11	08-07-11	23-07-12	423	18-10-12	510	21-02-13	636	02-07-13	767												
Aroma Morango 501094 AP05,51	E	12040346	07-11-11	07/02/2013	27-04-12	10-05-12	28-01-13	448	28-10-13	721																
		14090306	17-06-14	17/06/2015	26-09-14	06-10-14	22-06-15	370	08-09-15	448	17-02-16	610	31-05-16	714	20-09-16	826	15-11-16	882								
		16110115	07-12-15	07/05/2017	07-11-16	15-11-16	23-05-17	533	04-07-17	575	30-10-17	693	09-01-18	764												
Aroma Morango IFF 15055523	E	11100132	23-06-11	17/06/2012	13-10-11	19-10-11																				
		12020384	11-11-11	05/11/2012	24-02-12	17-04-12	05-12-12	390																		
		14010108	12-10-13	12/10/2014	10-01-14	20-01-14	04-04-14	174	24-03-15	528																
		16020069	11-05-15	08/05/2016	04-02-16	21-04-16																				
		16080027	20-07-16	20/07/2017	17-08-16	05-09-16																				
Aroma Tutti- Frutti	E	14020334	06-02-14	06/08/2015	25-02-14	07-03-14	29-09-16	966	06-04-17	1155	02-10-17	1334														
A-VITE Cápsula Gelatina Nº3 Verde	E	9040063	07-03-09	31/03/2014	03-04-09	28-04-09	29-03-11	752	26-02-13	1452																
Cápsula Gelatina N.0 Laranja	E	11050334	08-05-11	31/05/2016	25-05-11	08-09-11	29-05-15	1482																		
Cápsula Gelatina N.0 Rosa/Marfim	E	10070265	23-06-10	30/06/2015	28-07-10	26-08-10	29-11-13	1255																		

Cápsula Gelatina Nº2 Branco	E	10020013	18-01-10	31/01/2010	-	-	09-06-13	1238																		
Caramelo Líquido E150D	E	09090106	09-09-09	09/02/2010	07-09-09	279/09	07-02-13	1247																		
Cera Amarela	E	11030327	16-10-10	16/10/2013	23-03-11	09-06-11	13-02-14	1216																		
Cera Branca	E	11070277	04-03-11	04/03/2014	27-07-11	06-09-11	14-08-13	894	25-01-16	1788	25-02-16	1819	13-01-17	2142	14-11-17	2447										
Ceresina Branca	E	09110057	20-10-09	31/10/2013	03-11-09	06-12-09	15-04-13	1273																		
		13100067	23-09-13	30/09/2017	03-10-13	08-10-13	19-10-16	1122	20-12-17	1549																
Cloreto Sódio Cristalizado Puro	E	09010303	16-01-09	26/08/2013	26-01-09	04-02-09	07-05-10	476	24-08-11	950	15-10-12	1368	01-12-10	684	02-04-15	2267	25-05-15	2320	02-07-15	2358	16-09-15	2434	20-10-15	2468	14-12-15	2523
		13090152	14-03-13	09/03/2013	12-09-13	07-10-13	21-12-15	1012	11-02-16	1064	15-03-16	1097	13-09-14	548.5	05-12-16	1362	11-01-17	1399	30-06-17	1569						
Corante D&C Amarelo nº10	E	10060289	06-04-09	05/04/2015	28-06-10	09-09-10	06-05-14	1856	01-03-16	2521	27-01-16	2487														
Corante Ponceau 4R (50%) E124	E	12060086	26-08-11	26/08/2013	11-06-12	21-06-12	07-11-13	804																		
		13110195	15-06-12	15/06/2014	15-06-14	21-11-13	27-01-15	956	04-06-15	1084	27-01-16	1321														
Corante Tartrazina (85%) E102	E	10040027	29-01-09	28/01/2015	06-04-10	23-04-10	27-06-13	1610	27-01-15	2189	05-06-15	2318	29-01-16	2556												
Corante Vermelho Amaranate	E	09090425	22-05-08	17/10/2012	21-09-09	19-10-09	20-02-13	1735																		
Cutina GMS	E	09010281	27-09-08	27/09/2010	23-01-09	18-02-09	08-03-11	892	02-05-12	1313	28-06-13	1735	27-01-15	2313	04-06-15	2441	27-01-16	2678	22-11-16	2978	07-02-17	3055				
Cutina HR Pó	E	13070172	10-07-12	31/12/2014	12-07-13	17-07-13	10-10-14	822																		
Dehymuls K	E	15070212	03-12-14	02/12/2016	23-07-15	08-09-15	18-09-17	1020																		
Emulgade F	E	10070199	28-05-10	27/05/2012	19-07-10	21-09-10	25-05-12	728																		
		15030300	20-01-15	20/01/2017	31-03-15	13-04-15	30-06-17	892																		
Emulsão Silicone Silfar E1049	E	11120035	31-08-11	31/08/2012	05-12-11	25-01-12	04-12-12	461																		
		12100383	31-07-12	31/07/2013	26-10-12	04-12-12																				
		14030095	19-02-14	14/02/2015	11-03-14	05-06-14	15-05-15	450																		
		15060001	21-02-15	16/02/2016	01-06-15	05-06-15	03-11-16	621																		
Essência Cereja	E	1440082	27-02-14	27/02/2015	07-04-14	30-04-14	16-07-15	504																		
Essência Abriçot E.31834	E	9080053	17-07-09	17/07/2010	25-08-09	21-09-09	07-02-13	1301	01-02-16	2390																
Essência Alfazema	E	9040353	30-04-09	30/04/2011	24-04-09	29-04-09	25-05-12	1121	26-10-12	1275																
Essência Ananás Ref. 326057	E	11120129	29-11-11	23/11/2012	15-12-11	20-12-11	20-12-12	387																		
		12090295	07-09-12	02/09/2013	25-09-12	12-10-12	08-10-13	396	18-12-13	467																
		14020346	03-02-14	29/01/2015	27-02-14	10-03-14	25-02-15	387	06-04-15	427	15-05-15	466	31-05-16	848	08-07-16	886	17-02-17	1110	17-05-17	1199						
Essência Canela de Ceilão	E	11050169	19-10-10	31/05/2012	13-05-11	25-07-11	20-06-12	610	20-07-12	640																
		12090272	23-05-12	18/01/2013					23-10-13	518																
Essência Coriandre	E	121200243	31-10-12	31/10/2016	04-12-12	21-12-12	10-02-17	1563																		
Essência Framboesa Agreste 8904A	E	12050072	18-04-12	18/04/2013	07-05-12	11-05-12	27-05-13	404																		
Essência Framboesa Aromax	E	09110368	14-09-09	13/09/2011	20-11-09	24-05-10	12-07-12	1032	19-06-13	1374																
Essência Fresa S1487S	E	11110321	27-10-11	27/10/2012	25-11-11	19-12-11	20-12-12	420	18-06-13	600																
		13090235	10-09-13	10/09/2014	20-09-13	26-09-13																				
		14100171	07-10-14	07/10/2015	15-10-14	17-10-14																				
Essência Hortelã Aromax	E	09110369	14-09-09	13/09/2011	20-11-09	24-05-10	12-07-12	1032	19-06-13	1374																
		14020043	21-01-13	21/01/2015	04-02-14	13-02-14	11-06-15	871																		
Essência Laranja 72%	E	12120057	08-11-12	30/11/2013	05-12-12	31-01-13	13-01-14	431																		
		15030018	13-02-15	08/02/2016	03-03-15	12-03-15																				
Essência Laranja	E	12020244	17-01-12	16/01/2013	14-02-12	02-03-12	26-07-13	556																		

Concentrdo (5Fold)																										
Essência Lavanda	E	10030543	27-10-09	27/10/2010	31-03-10	29-04-10	12-12-12	1142	20-02-14	1577																
Essência Menta Solúvel 876/15	E	11020302	09-02-11	10/02/2012	23-02-11	16-03-11	16-03-12	401																		
		12070267	11-07-12	12/07/2013	23-07-12	23-08-12																				
Essência Tangerina	E	11090373	19-09-11	17/03/2012	29-09-11	14-10-11	27-09-12	374	03-01-13	472																
		12050268	18-05-12	14/11/2012	24-05-12	14-01-12	10-03-13	296																		
		13030165	28-02-13	27/08/2013	11-03-13	25-03-13	24-01-14	330																		
		14010254	14-01-14	13/07/2014	22-01-14	19-02-14	17-07-14	184	26-03-15	436																
		14090043	25-08-14	21/02/2015	04-09-14	12-09-14	26-03-15	213																		
		15080035	19-08-15	15/02/2016	31-08-15	22-09-15	01-03-16	195	20-04-16	245	15-06-16	301	07-10-16	415												
		16090169	29-08-16	25/02/2017	14-09-16	07-10-16	28-04-17	242	28-06-17	303	28-08-17	364														
Ethocel 4CP STD Premium	E	12020152	22-11-09	21/11/2012	09-02-12	24-02-12	13-12-12	1117																		
		13050261	18-01-12	17/01/2015	20-05-13	08-07-13	06-02-15	1115	13-03-15	1150	22-04-15	1190	29-05-15	1227												
		15050154	20-02-14	19/02/2017	14-05-15	01-06-15	10-04-17	1145	22-05-17	1187																
Ethylcellulose Aqualon N100	E	16010166	16-04-15	15/04/2016	14-01-16	01-02-16	28-04-16	378																		
		16050142	15-10-15	14/10/2016	10-05-16	08-06-16																				
		17040146	05-07-16	05/05/2017	13-04-17	26-04-17	26-09-17	448																		
Etilcelulose 50 cps	E	13010189	08-09-12	08/09/2013	14-01-13	14-03-13	29-01-15	873																		
Etilcelulose N 22 Pharm	E	11100205	10-06-11	10/06/2012	19-10-11	14-11-11	10-09-13	823	18-03-14	1012	07-11-14	1246	22-05-15	1442	21-10-15	1594	14-12-15	1648	29-09-16	1938						
		16010253	10-07-15	09/07/2017	20-01-16	30-01-17	12-09-17	795																		
Extrato Aromático de Rum 82%	E	12100374	03-10-12	03/10/2013	26-10-12	12-12-12	17-10-13	379																		
Extrato de Malte Líquido	E	12010304	30-12-11	30/06/2013	26-01-12	27-02-12	26-07-13	574	29-02-16	1522																
		12030118	30-12-11	30/06/2013	14-03-12	10-05-12	29-02-16	1522																		
		12030119	02-03-12	02/09/2013	14-03-12	10-05-12	29-02-16	1459																		
Fenoxietanol	E	14010084	24-07-13	30/06/2016	09-01-14	13-02-14	06-02-17	1293																		
Glicerina Farmacêutica FP	E	12020404	13-01-12	13/07/2012	27-02-12	29-03-12	10-09-12	241																		
		12060085	05-04-12	20/06/2015	11-06-12	22-06-12																				
Glucose Anidra Pó	E	08100301	31-08-08	31/08/2009	24-10-08	05-11-08	08-09-09	373	10-11-10	801	09-02-12	1257	21-05-13	1724												
		14040326	31-12-13	31/12/2013	24-04-14	05-05-14	19-05-16	870																		
Glucose Cristalizada (Dextrose Monohidratada)	E	11050270	02-06-10	02/06/2012	16-05-11	27-06-11	28-06-12	757	30-08-13	1185																
Goma Arábica Pó	E	13110236	12-10-12	12/10/2014	19-11-13	16-12-13	31-10-14	749																		
		13030054	31-07-12	31/07/2015	05-03-13	30-08-13	02-09-15	1128	19-10-15	1175	30-11-15	1217	19-05-16	1388	02-01-18	1981										
Goma de Xantana	E	12030073	28-12-11	26-12-14	08-03-12	19-03-12	03-03-16	1527	04-07-17	2015																
HEC Natrosol 250g Pharm	E	11050179	10-01-11	26-05-12	16-05-12	27/511	04-06-12	511																		
		11100206	02-05-11	02-05-12	19-10-11	27-10-11	04-06-12	399																		
		12050248	14-01-12	02-06-13	23-05-12	04-06-12	10-09-13	605																		
		12080045	09-04-12	09-04-13	20-08-12	05-09-12																				
		12110016	09-04-12	09-04-13	05-11-12	27-11-12	10-09-13	519																		
HEC Natrosol 250 HHX	E	16020167	27-10-14	21-09-16	12-02-16	07-04-16	30-05-17	946																		
Hidróxido de Sódio QP Lentilhas	E	14110106	09-01-14	09-01-16	11-11-14	20-11-14	28-01-16	749	09-03-16	790	15-04-16	827	17-06-16	890												
Hidroxietilcelulo se 5000 cps	E	12090309	11-04-12	11-04-13	26-09-12	05-11-12	02-05-13	386																		
		14010116	21-07-13	21-07-14	13-01-04	22-01-14	01-12-14	498																		
		15080011	03-05-15	02-05-16	26-08-15	16-09-15	08-06-16	402																		
		16020051	21-07-13	11-06-16	03-02-16	11-05-16																				
		16100277	02-03-16	02-03-17	19-10-16	09-12-16	13-03-17	376	04-05-17	428																

Hidroxiopropilcelulose LH-11	E	15060240	15-03-13	14-03-16	19-06-15	15-11-15	11-12-17	1732																		
Hidroxiopropilcelulose (L-HPC) LH-21	E	13050275	13-07-12	12-07-15	21-05-13	02-07-13	11-09-15	1155	21-08-17	1865																
Jaune Crange S	E	13050350	09-12-12	08-12-18	31-05-13	19-07-13	03-08-16	1333																		
Klucel EF	E	12050287	18-01-11	11-06-13	29-05-12	11-06-12																				
		12070252	06-01-12	06-01-13	20-07-12	07-09-12	07-09-12	245																		
		13010394	06-10-12	06-10-13	25-01-13	18-02-13	01-04-14	542	13-05-15	949	02-12-16	1518														
Klucel HF	E	16020166	01-10-15	30-09-16	12-02-16	03-05-16	13-06-17	621																		
		17020099	16-05-16	16-05-17	10-02-17	13-06-17	29-09-17	501																		
Klucel LF	E	13040038	26-01-13	26-01-14	02-04-13	06-05-13	18-03-14	416	11-03-16	1140	25-10-17	1733														
		14100016	22-01-14	22-01-15	02-10-14	06-10-14	13-02-15	387	11-03-16	779	18-04-16	817	25-10-17	1372	05-01-18	1444										
Kolliphor SLS Fine	E	15020214	27-08-14	26-08-16	18-02-15	18-03-15	18-12-16	844																		
		15110098	03-02-15	02-02-17	10-11-15	17-02-16	28-06-17	876																		
Kolliwax GMS II	E	09010281	27-09-08	27/09/2010	23-01-09	18-02-09	08-03-11	892	02-05-12	1313	28-06-13	1735	27-01-15	2313	04-06-15	2441	27-01-16	2678	22-11-16	2978	07-02-17	3055				
Laca Alumínio Amarelo Sunset	E	09040274	24-10-08	23-10-14	20-04-09	15-05-09	14-06-12	1329	28-06-13	1708																
Laca Alumínio FD&C Yellow N°6 5285	E	14050138	14-01-14	14-01-16	12-05-14	19-05-14	13-07-17	1276	30-10-17	1385																
Laca Amarelo Tartrazina E 102	E	13030158	03-08-10	18-03-14	11-03-13	25-03-13	18-06-14	1415																		
Laca Azul Indigo	E	12100123	04-01-12	03-01-14	09-10-12	16-10-12	31-01-14	758	19-03-15	1170	04-06-15	1247	20-07-15	1293	24-02-16	1512	29-09-16	1730	05-01-17	1828	20-04-17	1933	06-09-17	2072	25-10-17	2121
Laca D&C Yellow #10 15%	E	10040057	15-11-09	15-11-11	07-04-10	05-05-10	19-12-11	764	19-03-13	1220	20-05-14	1647	19-03-15	1950	14-07-15	2067	24-02-16	2292	06-01-17	2609	22-05-17	2745	06-09-17	2852	30-10-17	2906
Laca FD&C Yellow #16 40%	E	10040056	10-07-09	10-07-11	07-04-10	03-05-10	28-07-11	748	27-11-12	1236	13-02-14	1679	13-11-14	1952	01-09-15	2244	28-01-16	2393	09-01-17	2740	30-10-17	3034				
Lanette SX	E	10070200	09-04-10	08-04-12	19-07-10	21-09-10	25-05-12	777																		
Lubrol 17 A 17	E	10110034	05-12-09	05-12-11	04-11-10	11-11-10	13-12-11	738	18-12-12	1109	07-04-14	1584														
Mentol	E	10010042	11-09-09	10-09-12	05-01-10	23-02-10	28-01-13	1235																		
		10060285	29-04-10	28-04-12	28-06-10	18-01-11	25-05-12	757	26-10-12	911	14-06-13	1142														
		13010025	17-12-11	16-12-14	02-01-13	28-01-13	06-05-15	1236																		
		14010141	22-07-13	22-07-15	15-01-14	11-04-14	28-06-17	1437																		
Metabissulfito Sódio	E	11030119	29-11-10	30-11-12	09-03-11	30-11-12																				
		12120163	17-09-12	30-09-14	11-12-12	21-03-13	10-11-14	784																		
		15010224	25-08-14	31-08-16	20-01-15	26-01-15	30-11-16	828																		
Methocel A4C Premium EP	E	07110170	25-05-07	23-05-12	19-11-07	21-12-07	22-12-10	1307	05-03-12	1746	10-09-12	1935														
Methocel E50 Premium	E	11030046	06-09-10	05-09-15	03-03-11	18-03-11	28-04-14	1330	27-10-15	1877	14-12-15	1925	29-09-16	2215	25-01-17	2333										
Monooleatoglicérol (Monomuls 90)	E	10020096	05-06-08	05-06-10	08-02-10	16-03-10	20-03-11	1018	13-03-13	1742	29-01-15	2429	23-03-15	2482												
Nipazol	E	14100294	20-03-14	19-03-17	24-10-14	30-10-14	03-04-17	1110	11-05-17	1148	20-06-17	1188	13-10-17	1303												
Oleo Essencial Menta	E	11070328	19-07-11	18-07-13	29-07-11	05-09-11	05-09-13	779																		
		13090184	29-08-13	29-08-15	16-09-13	10-04-14	03-09-15	735	09-10-15	771	12-11-15	805	18-12-15	841	20-01-16	874	17-02-16	902	21-04-16	966	28-06-16	1034	15-09-16	1113	14-11-16	1173
Oleo Ricino F.E.	E	11120009	31-08-11	31-08-12	05-02-11	16-12-11	22-10-12	418																		
		12110283	30-06-12	30-06-13	21-11-12	09-01-13	19-09-13	446	06-11-13	494																
Oleo Ricino Hidrogenado (Cutina HR)	E	13060207	13-02-12	12-02-14	18-06-13	25-07-13	09-04-15	1151	21-05-15	1193	16-10-15	1341														
Omepraol Micronizado	E	13040370	22-01-13	31-01-16	29-04-13	14-05-13	03-02-14	377																		
		13050369	12-03-13	31-03-16	31-05-13	04-07-13	17-09-13	189																		
		13070121	20-06-13	30-06-16	09-07-13	30-07-13	17-09-13	89																		
Opadry II 85F23452 Orange	E	14120038	06-11-14	06-11-15	03-12-14	30-12-14	14-06-16	586	22-07-16	624	13-09-16	677														

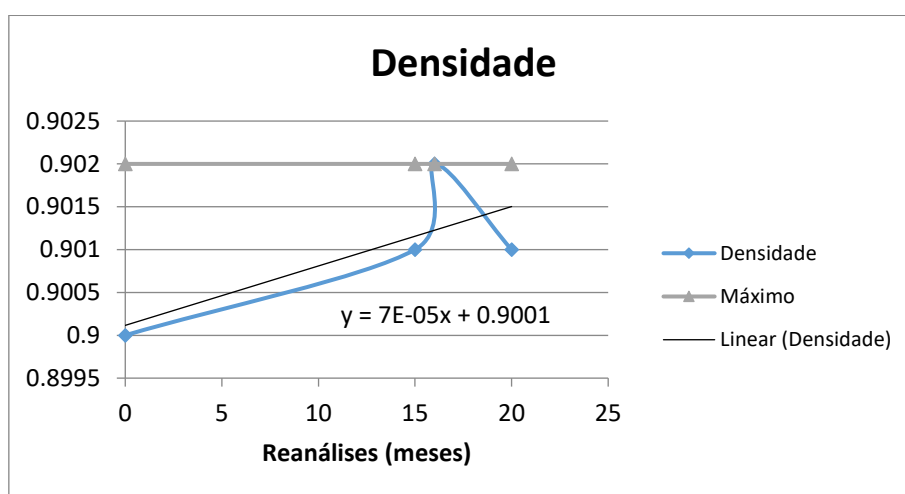
Opadry II LT Pink Y-30- 14703-A	E	11050347	13-05-11	12-05-13	26-05-11	30-05-11	12-12-14	1309	12-06-17	2222	30-08-17	2301													
Opadry Orange 03B93484	E	14090053	21-08-14	20-08-16	05-09-14	17-09-14	12-09-16	753	19-10-16	790	06-01-17	869													
Opadry Pink 03B84929	E	13040372	12-04-13	12-04-15	30-04-13	21-05-13	11-09-15	882																	
		13090245	09-09-13	09-09-15	23-09-13	30-09-13	11-09-15	732	24-03-16	927	23-09-16	1110	11-11-16	1159											
Opadry Pink 05B94437	E	14090052	21-08-14	20-08-16	05-09-14	17-09-14	14-09-16	755																	
Opadry Yellow 03B32415	E	11050348	11-05-11	10-05-13	26-05-11	30-05-11	19-07-13	800	02-12-14	1301															
Opadry YS-1- 7003 Branco	E	11050264	29-04-11	28-04-13	19-05-11	30-05-11	26-06-13	789	01-12-15	1677	11-04-16	1809													
Opadry M-1- 7111	E	12070167	29-06-12	29-06-13	16-07-12	20-07-12	24-04-15	1029	09-09-15	1167															
		13070010	24-05-13	24-05-14	01-07-13	25-07-13	04-06-14	376																	
Oxido Amarelo Ferro Sicovit 10	E	12120165	06-05-12	05-05-17	06-05-13	20-12-12	12-06-14	767																	
Oxido Vermelho Ferro Sicopharm 30	E	11120191	24-06-10	23-06-15	19-12-11	16-01-12	12-06-14	1449																	
Perfume B 8412	E	12010038	15-12-11	14-12-12	04-01-12	22-01-12	19-12-12	370	03-04-13	475															
		13030385	13-03-13	13-03-14	25-03-13	03-04-13	19-03-14	371	16-05-14	429															
		15100050	23-09-15	22-09-16	05-10-15	07-10-15	19-10-16	392	24-11-16	428	23-02-17	519													
Perfume C93- 5149	E	12010046	15-12-11	15-12-12	04-01-12	25-05-12	13-06-13	546	08-01-15	1120	28-06-17	2022													
Perfume Silver Pine	E	09100051	28-09-09	28-09-10	06-10-09	22-10-09	12-10-10	379	30-11-11	793	07-12-12	1166													
		14030209	17-03-14	17-03-15	24-03-14	01-04-14	08-06-15	448	02-06-16	808	06-02-17	1057													
Pharmacoat 615	E	14060114	06-09-13	05-09-16	12-06-14	17-06-14	30-06-17	1393																	
Polietilenoglicol 400	E	1140027	16-04-10	16-04-12	04-04-11	20-04-11	10-05-12	755																	
		14090304	20-06-14	19-06-16	26-09-14	24-10-14	28-06-16	739																	
Polietilenoglicol 4000 palheta	E	14010276	12-06-13	12-06-15	23-01-14	04-02-14	07-02-17	1336																	
Polietilenoglicol 6000 palheta	E	14030103	07-06-13	01-04-16	11-03-14	02-04-14	13-05-16	1071																	
Polietilenoglicol 6000 pó	E	14060116	13-02-14	13-02-16	13-06-14	20-06-14	31-05-16	838																	
Polietilenoglicol 8000 palheta	E	10030171	22-01-10	22-01-12	11-03-10	03-05-10	26-04-12	825																	
Poloxamer 407	E	12080128	08-06-12	08-06-14	31-08-12	19-09-12	12-03-15	1007																	
Polyplasdone XL 10	E	13090148	27-12-11	27-12-14	12-09-13	04-10-13	24-03-15	1183	15-05-15	1235	10-09-15	1353													
Propilparabeno Sódico	E	15060142	27-02-14	17-02-16	15-06-15	25-06-15	20-04-16	783	14-06-16	838	23-09-16	939													
Silicato Cálcio	E	15010354	20-03-14	20-03-16	29-01-15	02-06-15	13-01-17	1030																	
Solução Hidróxido 30%	E	11010207	10-09-10	22-01-14	18-01-11	03-02-11	28-01-14	1236																	
		14010232	29-08-13	10-01-17	21-10-14	28-01-14	20-01-17	1240	10-03-17	1289	13-04-17	1323	17-05-17	1357											
Span 80	E	08100008	07-11-07	07-11-09	01-10-08	20-11-08	11-12-09	765	07-01-11	1157	10-02-13	1922	04-10-13	2158											
		14120107	17-07-14	16-07-16	12-12-14	22-12-14	29-09-16	805																	
		13040011	01-11-11	03-10-13	01-04-13	19-04-13	20-05-14	931	05-06-15	1312															
		15040318	09-12-13	09-12-15	28-04-15	05-06-15	03-03-16	815	06-06-16	910	13-04-17	1221	15-12-17	1467											
Starch 1500 USP	E	16110157	21-06-16	20-06-20	10-11-16	21-11-16	16-12-16	178																	
		17040273	09-12-16	08-12-20	27-04-17	10-05-17	25-05-17	167																	
Sucralose	E	11050202	14-04-11	13-04-13	17-05-11	24-08-11	08-05-12	390	05-09-13	875															
		11090196	12-08-11	11-08-13	16-09-11	07-10-11	08-10-13	788																	
Tilose C 300	E	14090315	31-03-14	31-03-17	29-09-14	02-10-14	04-07-17	1191	09-10-17	1288															
		15100033	02-03-14	01-03-17	02-10-15	30-10-15	04-07-17	1220																	
		16050365	02-03-14	01-03-17	31-05-16	29-09-16	04-07-17	1220	09-10-17	1317															
Tween 20	E	11020073	28-10-09	28-10-11	08-02-11	25-02-11	22-11-11	755	23-03-12	877	22-07-13	1363	27-06-14	1703	23-02-16	2309									

Vanilina Pura	E	09070292	20-06-09	20-06-14	20-07-09	27-07-09	26-10-12	1224																	
Veegum	E	09120212	31-08-08	31-08-13	16-12-09	12-03-10	09-05-13	1712																	

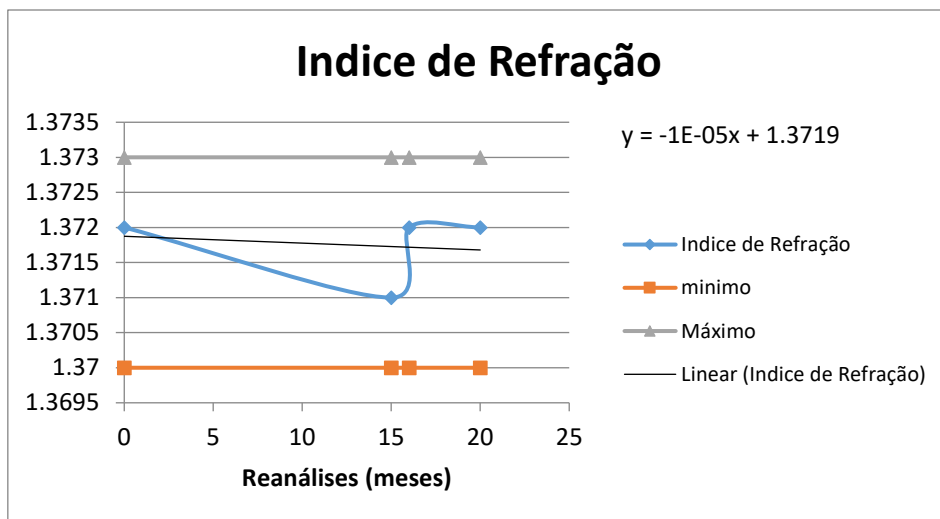
Gráficos e Tabelas para aumento de Período de Reanálise

Acetato de Etilo, cód. 1020002, Lote: 14110108

Densidade				
Data	Reanálises(meses)	Densidade	minimo	Máximo
14-11-14	0	0.9	0.8980	0.9020
01-02-16	15	0.901	0.8980	0.9020
09-03-16	16	0.902	0.8980	0.9020
14-07-16	20	0.901	0.8980	0.9020



Índice de Refração				
Data	Reanálises(meses)	Índice de Refração	minimo	Máximo
14-11-14	0	1.372	1.370	1.373
01-02-16	15	1.371	1.370	1.373
09-03-16	16	1.372	1.370	1.373
14-07-16	20	1.372	1.370	1.373

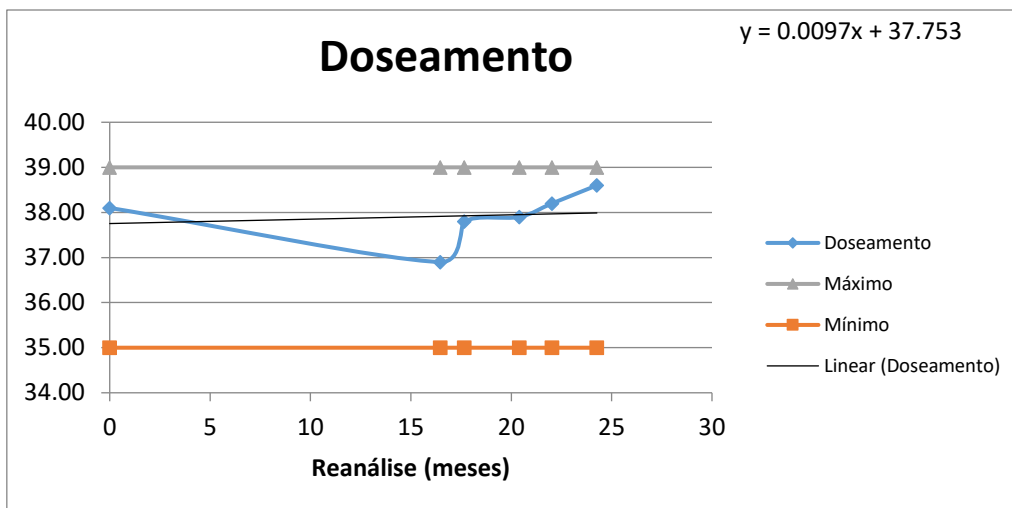


Densidade		
Equação da tendência	$y=7E-05x+0,9001$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado	27	5%=1.4
worst case		

Índice de Refração		
Equação da tendência	$y=7E-05x+0,9001$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado	110	5%=5.5

Ácido Clorídrico QP, cód. 1023645, Lote: 14050181

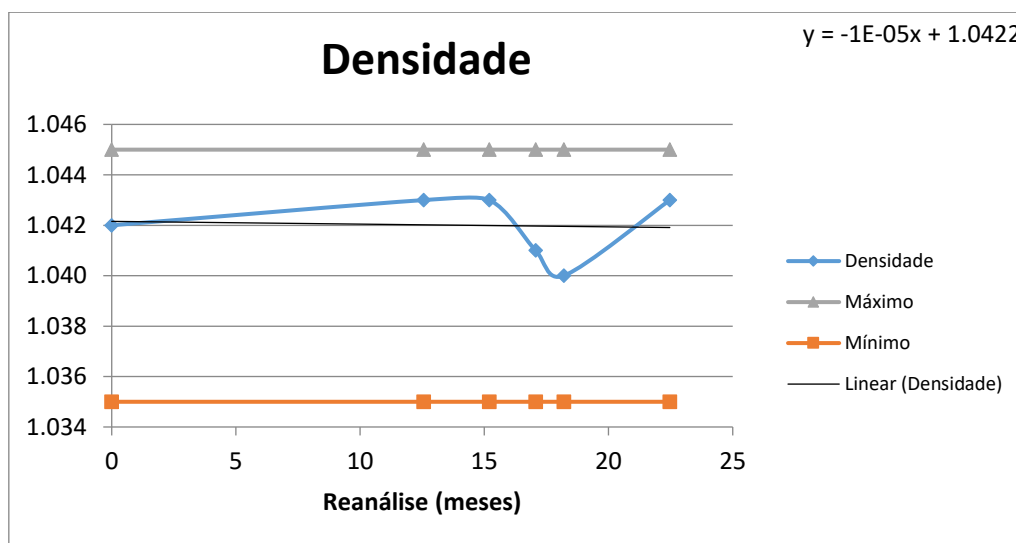
Doseamento				
Data	Reanálises (meses)	Doseamento	Mínimo	Máximo
01-06-14	0	38.10	35.00	39.00
08-10-15	16	36.90	35.00	39.00
13-11-15	18	37.80	35.00	39.00
03-02-16	20	37.90	35.00	39.00
23-03-16	22	38.20	35.00	39.00
29-05-16	24	38.6	35.00	39.00



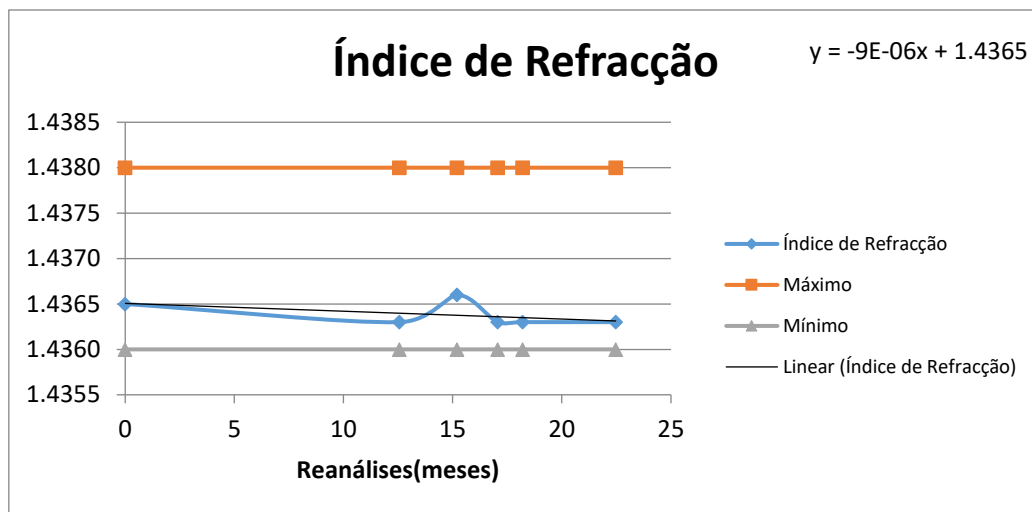
Doseamento		
Equação da tendência	$y = 0,0097x + 37,753$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado (0,4)	129	5%=6
worst case		

Aroma de Cereja, cód. 8113227, Lote: 15110246

Densidade				
Data	Reanálises (meses)	Densidade	Mínimo	Máximo
09-12-15	0	1.042	1.035	1.045
20-12-16	13	1.043	1.035	1.045
09-03-17	15	1.043	1.035	1.045
04-05-17	17	1.041	1.035	1.045
07-06-17	18	1.040	1.035	1.045
13-10-17	22	1.043	1.035	1.045



Índice de Refracção				
Data	Reanálises (meses)	Índice de Refracção	Mínimo	Máximo
09-12-15	0	1.4365	1.4360	1.4380
20-12-16	13	1.4363	1.4360	1.4380
09-03-17	15	1.4366	1.4360	1.4380
04-05-17	17	1.4363	1.4360	1.4380
07-06-17	18	1.4363	1.4360	1.4380
13-10-17	22	1.4363	1.4360	1.4380



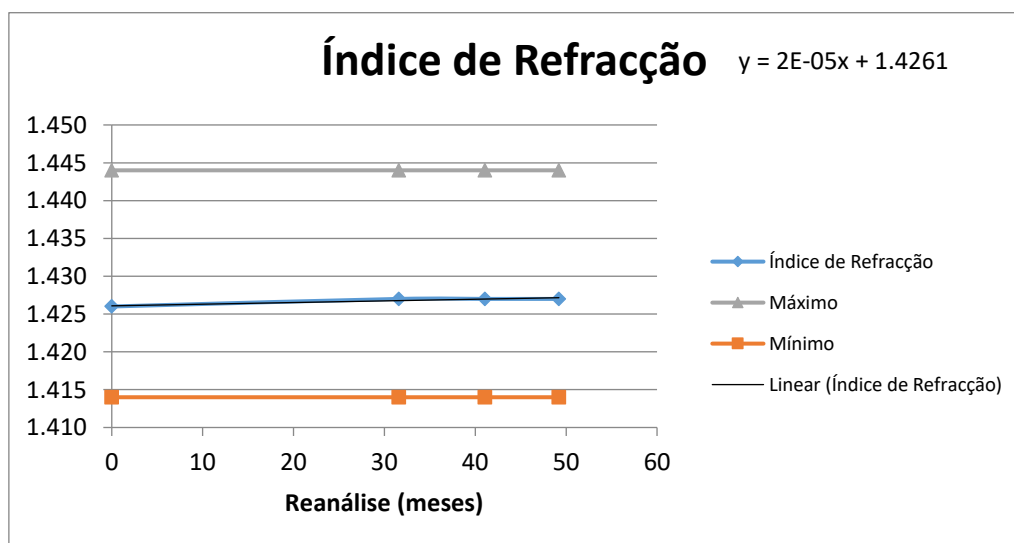
Densidade		
Equação da tendência	$y = -1E-05x + 1.0422$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado (0,4)	720	5%=36

Índice de Refracção		
Equação da tendência	$y = -9E-06x + 1.4365$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado	56	5%=3
worst case		

Aroma Contramarum, cód. 1029838

Lote: 09090116

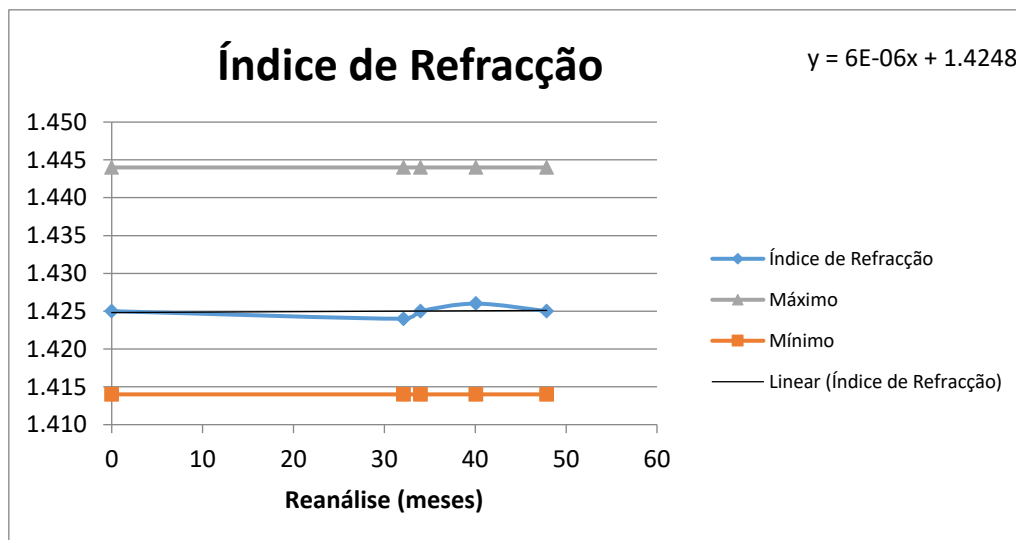
Índice de Refracção				
Data	Reanálises (meses)	Índice de Refracção	Mínimo	Máximo
13-10-09	0	1.426	1.414	1.444
18-05-12	32	1.427	1.414	1.444
26-02-13	41	1.427	1.414	1.444
28-10-13	49	1.427	1.414	1.444



Índice de Refracção		
Equação da tendência	$y = 2E-05x + 1.4261$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado	895	5%=45
worst case		

Lote 14010229

Índice de Refracção				
Data	Reanálises (meses)	Índice de Refracção	Mínimo	Máximo
30-01-14	0	1.425	1.414	1.444
20-09-16	32	1.424	1.414	1.444
15-11-16	34	1.425	1.414	1.444
16-05-17	40	1.426	1.414	1.444
05-01-18	48	1.425	1.414	1.444

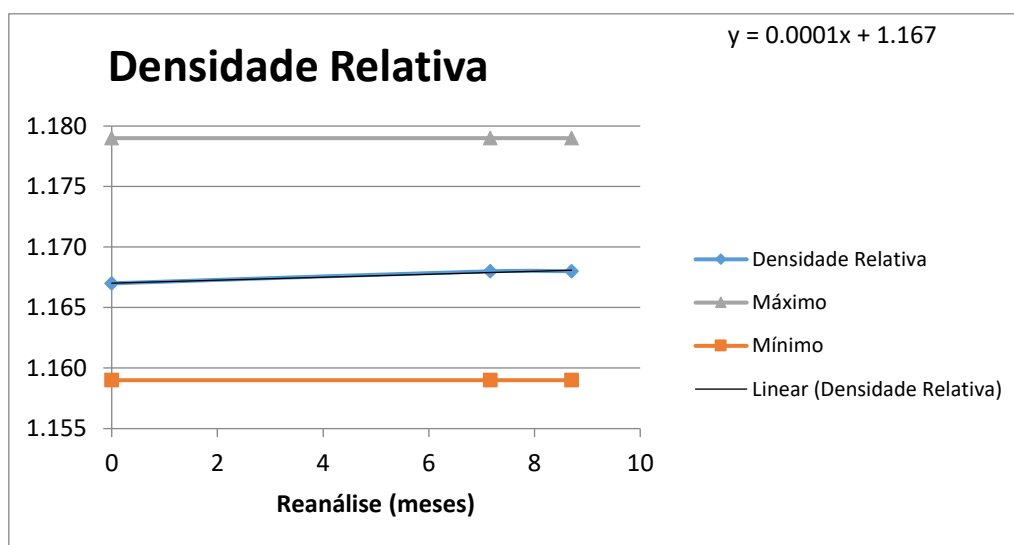


Índice de Refracção		
Equação da tendência	$y = 6E-06x + 1.4248$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado	3200	5%=160
worst case		

Aroma Framboesa 54428 A7, cód. 1021880

Lote: 11120077

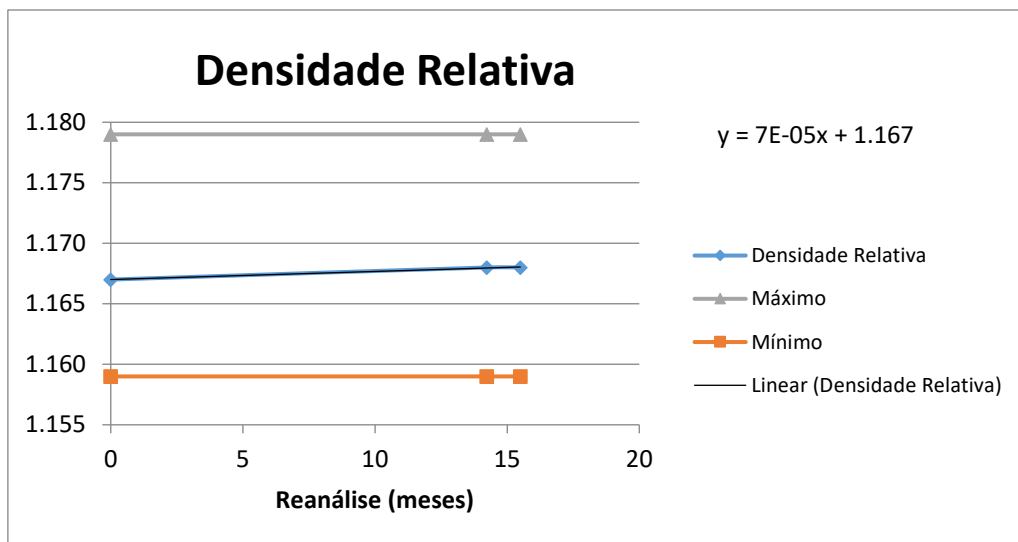
Densidade Relativa				
Data	Reanálises (meses)	Densidade Relativa	Mínimo	Máximo
21-12-11	0	1.167	1.159	1.179
23-07-12	7	1.168	1.159	1.179
07-09-12	9	1.168	1.159	1.179



Densidade Relativa		
Equação da tendência		$y = 0.0001x + 1.167$
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado		120 5%=6
worst case		

Lote: 12110345

Densidade Relativa				
Data	Reanálises (meses)	Densidade Relativa	Mínimo	Máximo
11-01-13	0	1.167	1.159	1.179
14-03-14	14	1.168	1.159	1.179
21-04-14	16	1.168	1.159	1.179

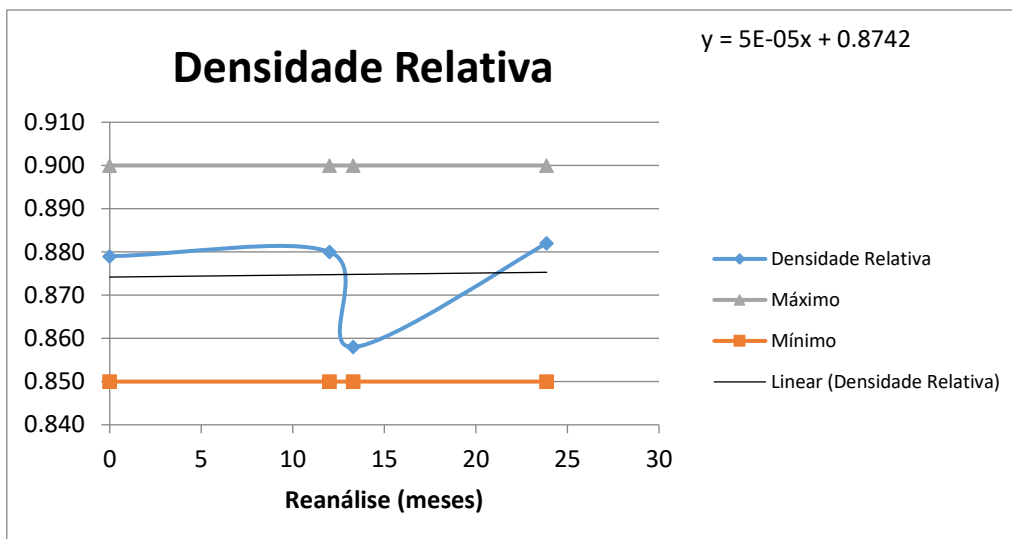


Densidade Relativa		
Equação da tendência	$y = 7E-05x + 1.167$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado	171	5%=9
worst case		

Aroma Menta, cód. 8113607

Lote: 14090049

Densidade Relativa				
Data	Reanálises (meses)	Densidade Relativa	Mínimo	Máximo
29-09-14	0	0.879	0.850	0.900
24-09-15	12	0.880	0.850	0.900
02-11-15	13	0.858	0.850	0.900
14-09-16	24	0.882	0.850	0.900

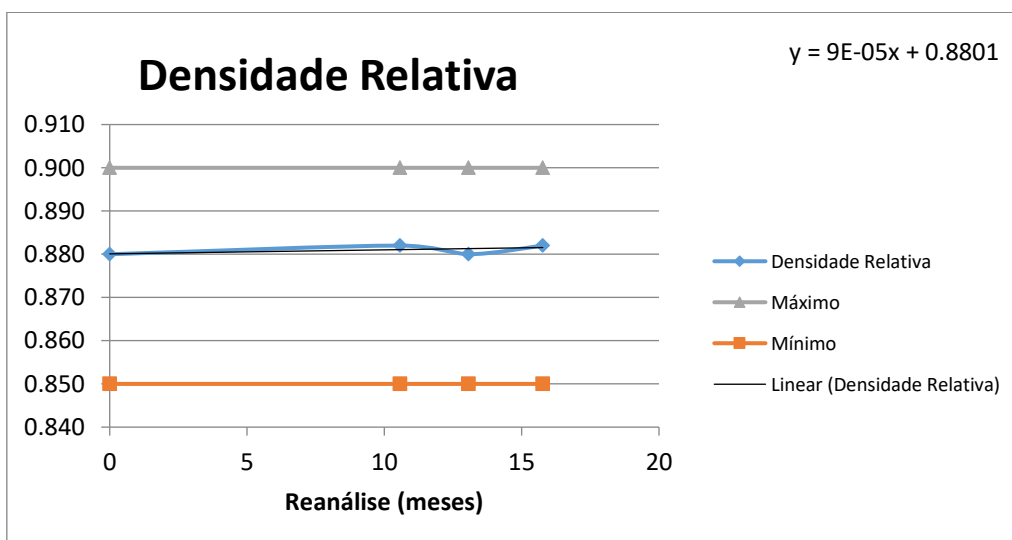


Humidade		
Equação da tendência	$y = 5E-05x + 0.8742$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado	24	5%=1
worst case		

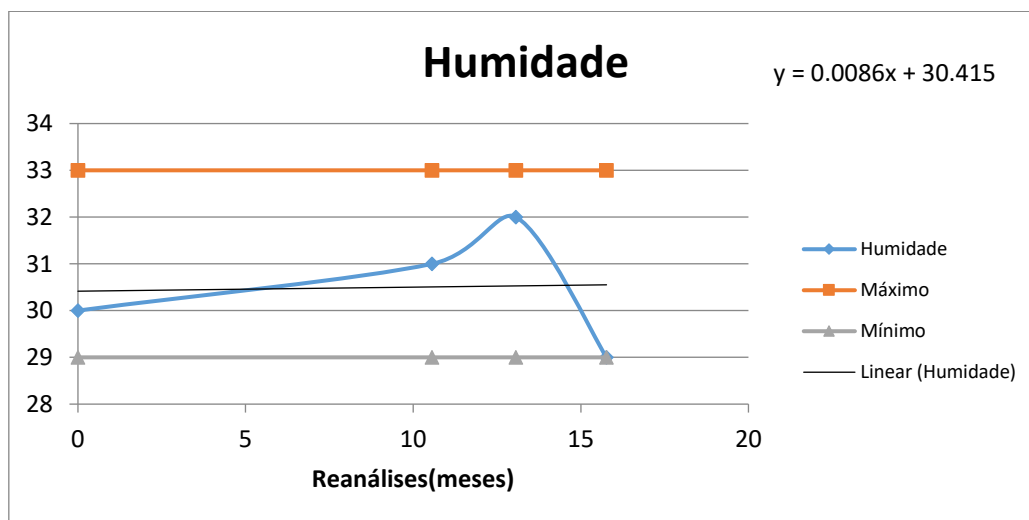
Densidade Relativa		
Equação da tendência	$y = 5E-05x + 0.8742$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado	516	5%=26

Lote: 15100080

Densidade Relativa				
Data	Reanálises (meses)	Densidade Relativa	Mínimo	Máximo
02-11-15	0	0.880	0.850	0.900
14-09-16	11	0.882	0.850	0.900
28-11-16	13	0.880	0.850	0.900
17-02-17	16	0.882	0.850	0.900



Humidade				
Data	Reanálises (meses)	Humidade	Mínimo	Máximo
02-11-15	0	30	29	33
14-09-16	11	31	29	33
28-11-16	13	32	29	33
17-02-17	16	29	29	33

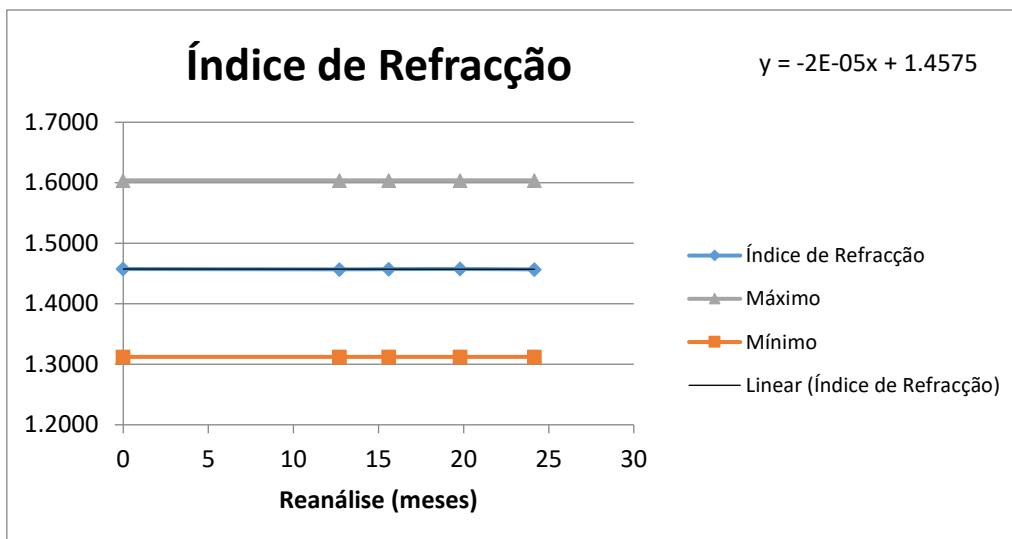


Densidade Relativa		
Equação da tendência	$y = 5E-05x + 0.8742$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado	221	5%=11
worst case		

Humidade		
Equação da tendência	$y = 5E-05x + 0.8742$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado	301	5%=15

Aroma Menta RO 308028/110957, cód. 1021874, Lote11060223

Índice de Refracção				
Data	Reanálises (meses)	Índice de Refracção	Mínimo	Máximo
08-07-11	0	1.4575	1.3123	1.6040
23-07-12	13	1.4569	1.3123	1.6040
18-10-12	16	1.4573	1.3123	1.6040
21-02-13	20	1.4575	1.3123	1.6040
02-07-13	24	1.4568	1.3123	1.6040

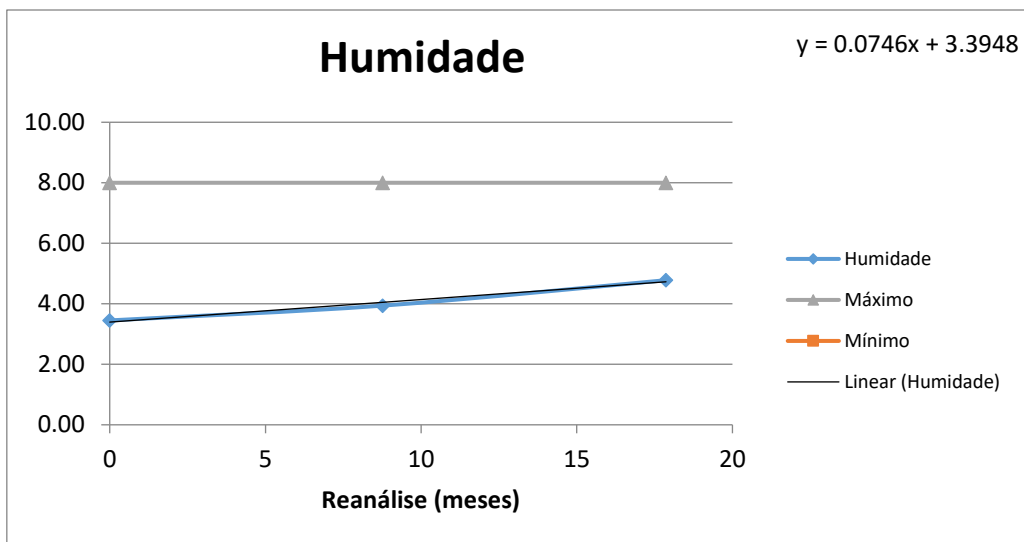


Índice de Refracção		
Equação da tendência	$y = -2E-05x + 1.4575$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado	7260	5%=363
worst case		

Aroma Morango 501094 AP05.51, cód 1029837

Lote: 12043346

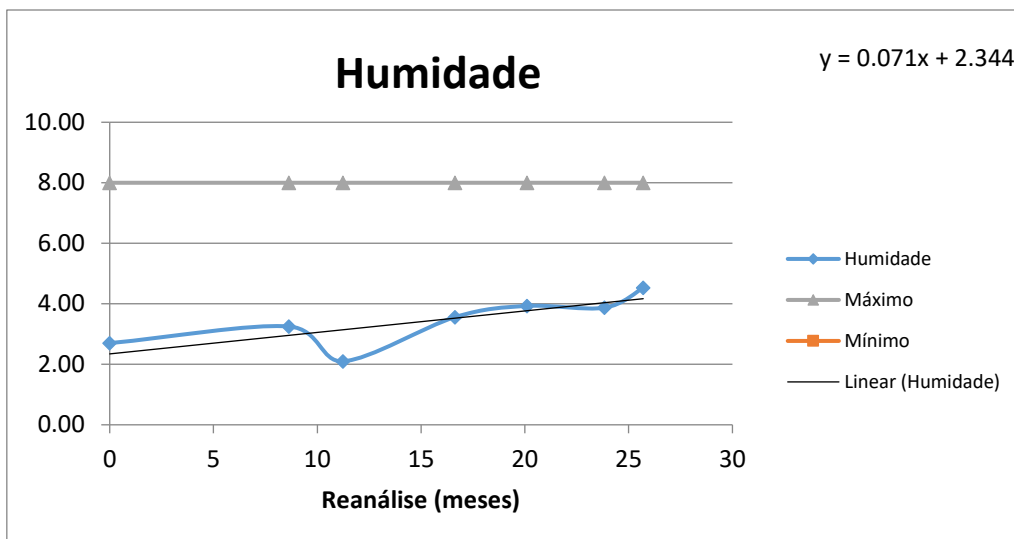
Humidade				
Data	Reanálises (meses)	Humidade	Mínimo	Máximo
10-05-12	0	3.45		8.00
28-01-13	9	3.94		8.00
28-10-13	18	4.78		8.00



Humidade		
Equação da tendência	y = 0.0746x + 3.3948	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado	62	5%=3
worst case		

Lote: 14090306

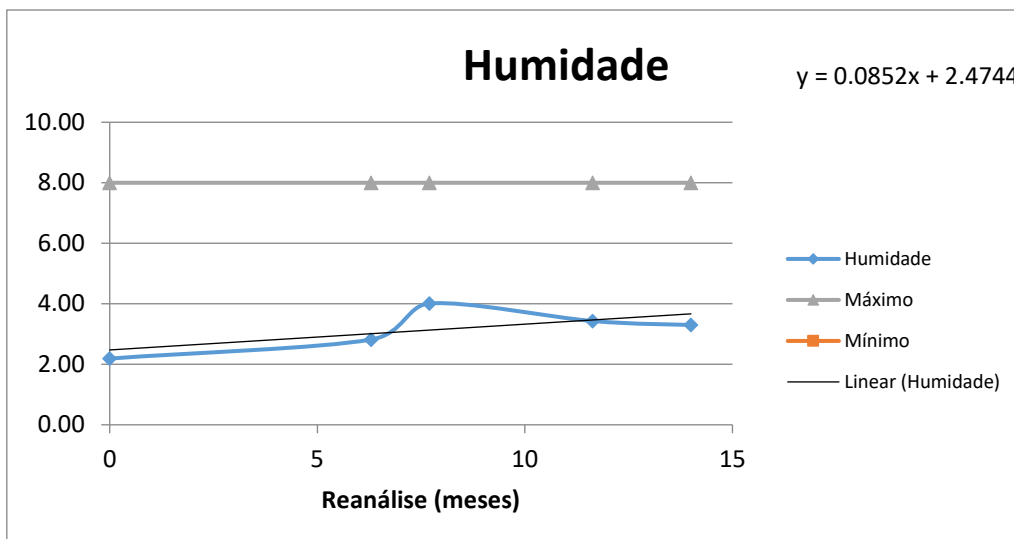
Humidade				
Data	Reanálises (meses)	Humidade	Mínimo	Máximo
06-10-14	0	2.70		8.00
22-06-15	9	3.25		8.00
08-09-15	11	2.10		8.00
17-02-16	17	3.56		8.00
31-05-16	20	3.93		8.00
20-09-16	24	3.87		8.00
15-11-16	26	4.53		8.00



Humidade		
Equação da tendência	$y = 0.071x + 2.344$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado	80	5%=4
worst case		

Lote: 16110115

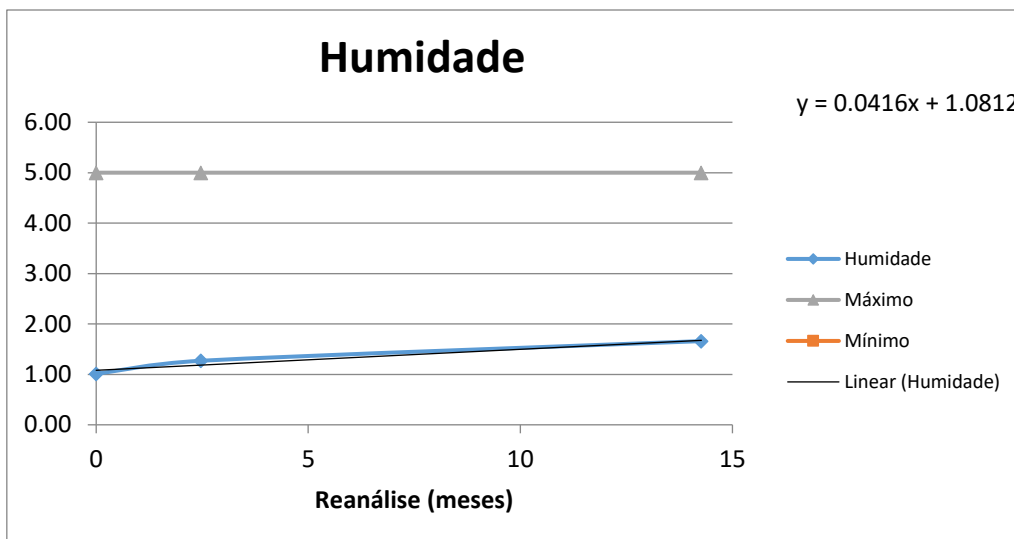
Humidade				
Data	Reanálises (meses)	Humidade	Mínimo	Máximo
15-11-16	0	2.19		8.00
23-05-17	6	2.82		8.00
04-07-17	8	4.01		8.00
30-10-17	12	3.43		8.00
09-01-18	14	3.30		8.00



Humidade		
Equação da tendência	$y = 0.0852x + 2.4744$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado	65	5%=3
worst case		

Aroma Morango IFF 15055523, cód. 1028954, Lote: 14010108

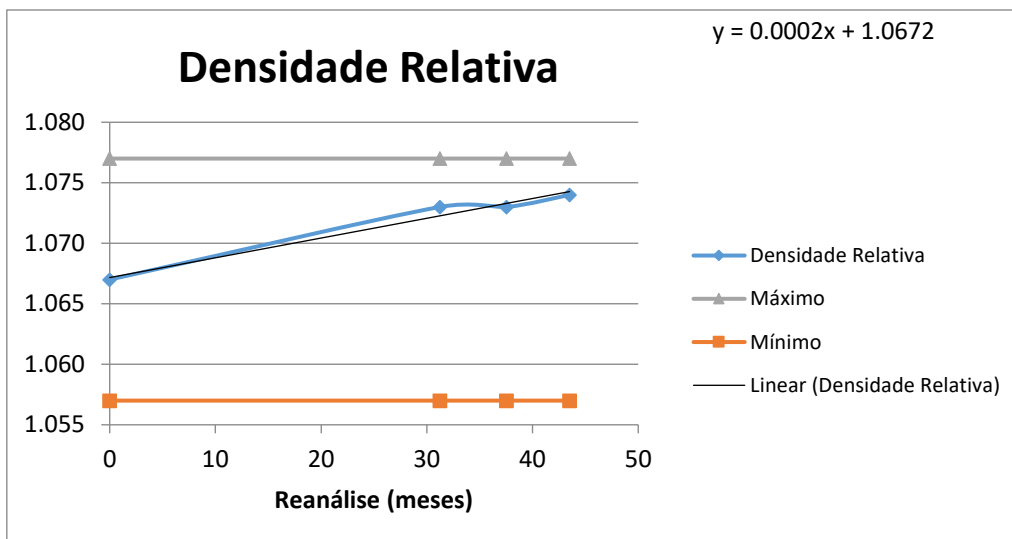
Humidade				
Data	Reanálises (meses)	Humidade	Mínimo	Máximo
20-01-14	0	1.01		5.00
04-04-14	2	1.27		5.00
24-03-15	14	1.66		5.00



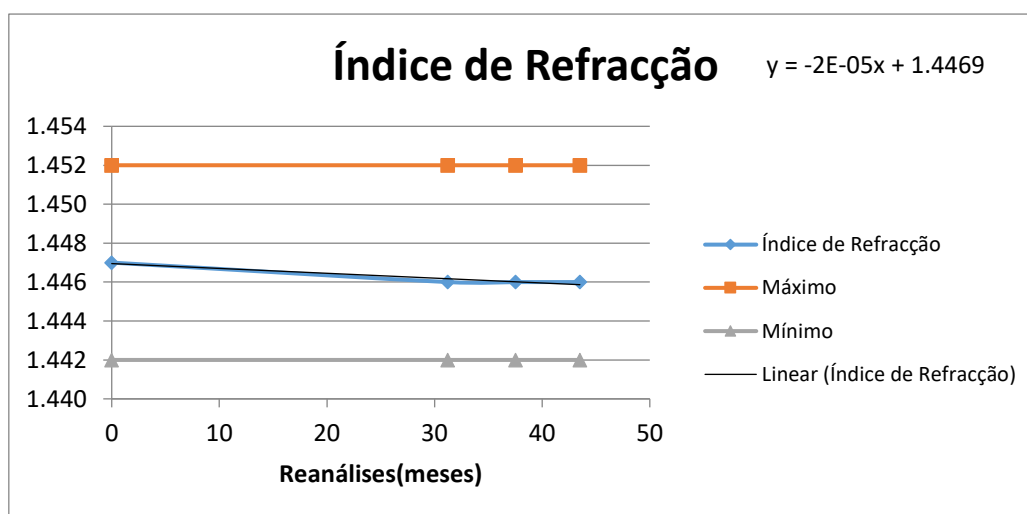
Humidade		
Equação da tendência	$y = 0.0416x + 1.0812$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado	94	5%=5
worst case		

Aroma Tutti-Frutti, cód. 8113432, Lote: 14020334

Densidade Relativa				
Data	Reanálises (meses)	Densidade Relativa	Mínimo	Máximo
07-03-14	0	1.067	1.057	1.077
29-09-16	31	1.073	1.057	1.077
06-04-17	38	1.073	1.057	1.077
02-10-17	44	1.074	1.057	1.077



Índice de Refracção				
Data	Reanálises (meses)	Índice de Refracção	Mínimo	Máximo
07-03-14	0	1.447	1.442	1.452
29-09-16	31	1.446	1.442	1.452
06-04-17	38	1.446	1.442	1.452
02-10-17	44	1.446	1.442	1.452

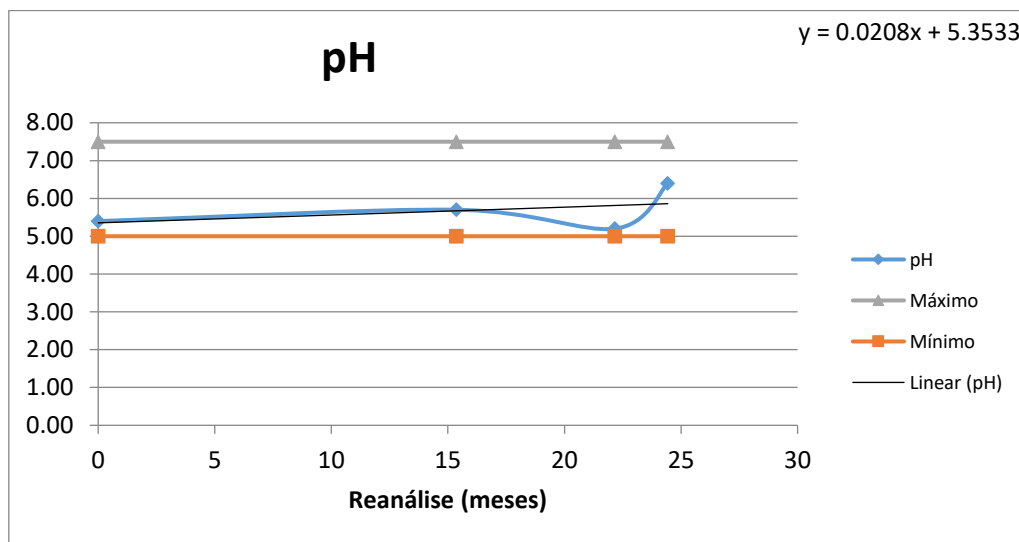


Densidade Relativa		
Equação da tendência	$y = 0.0002x + 1.0672$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado	49	5%=2
worst case		

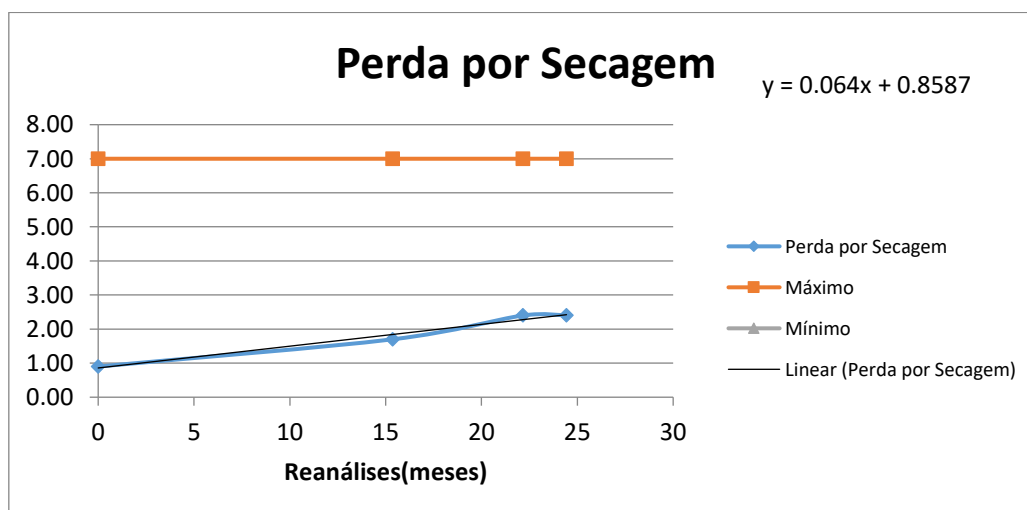
Índice de Refracção		
Equação da tendência	$y = -2E-05x + 1.4469$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado	245	5%=12

Avicel pH 112, cód. 100262, Lote: 15100199

pH				
Data	Reanálises (meses)	pH	Mínimo	Máximo
06-11-15	0	5.40	5.00	7.50
09-02-17	15	5.70	5.00	7.50
01-09-17	22	5.20	5.00	7.50
08-11-17	24	6.40	5.00	7.50



Perda por Secagem				
Data	Reanálises (meses)	Perda por Secagem	Mínimo	Máximo
06-11-15	0	0.90		7.00
09-02-17	15	1.70		7.00
01-09-17	22	2.40		7.00
08-11-17	24	2.40		7.00

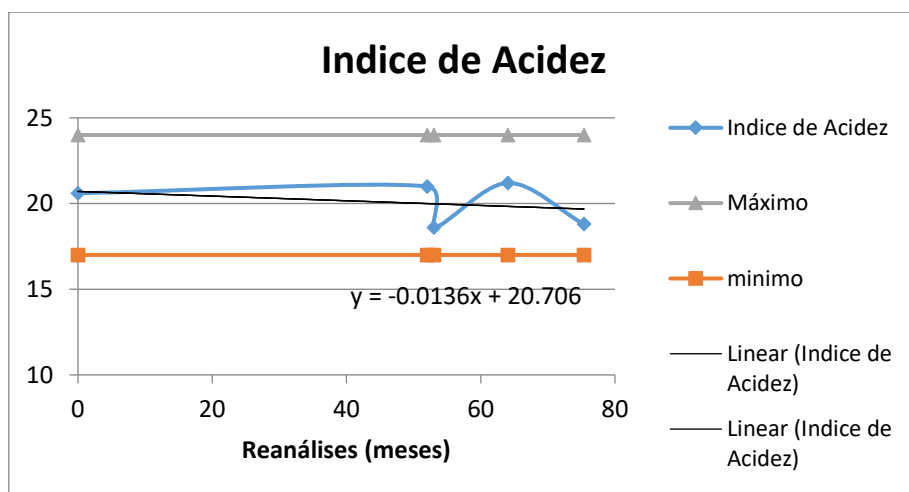


pH		
Equação da tendência	$y = 0,0208x + 5,3533$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado	103	5%=5
worst case		

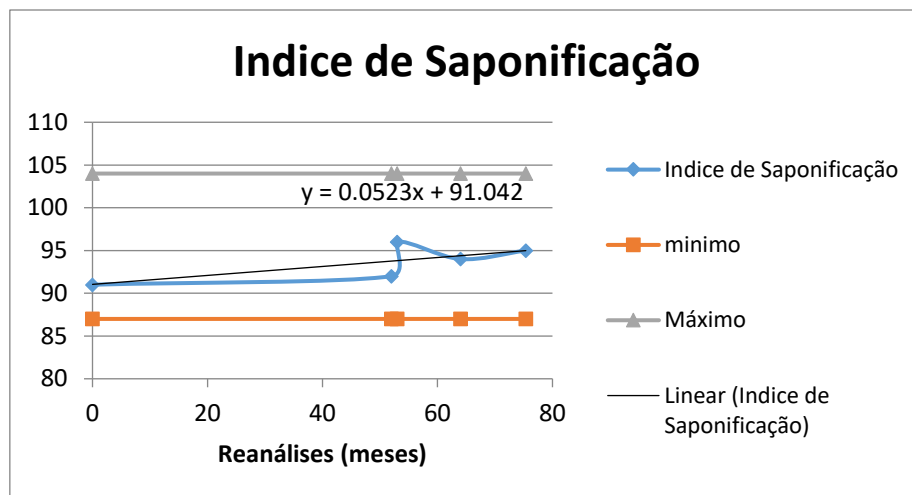
Perda por Secagem		
Equação da tendência	$y = 0,064x + 0,8587$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado	96	5%=5
worst case		

Cera Branca, cód. 1020070, Lote: 11070277

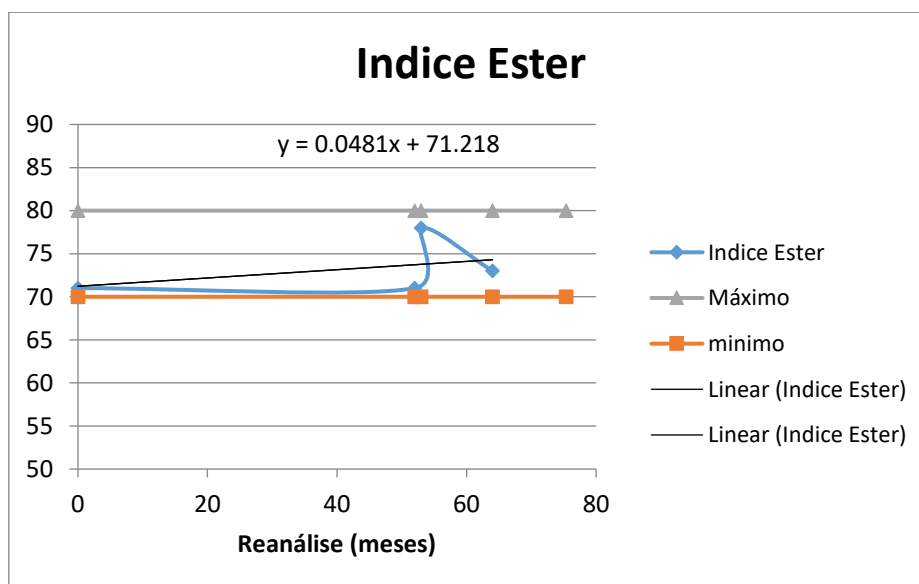
Índice de Acidez				
Data	Reanálises(meses)	Índice de Acidez	mínimo	Máximo
06-09-11	0	20.6	17	24.0
25-01-16	52	21	17	24.0
25-02-16	53	18.6	17	24.0
13-01-17	64	21.2	17	24.0
14-11-17	75	18.8	17	24.0



Índice de Saponificação				
Data	Reanálises(meses)	Índice de Saponificação	mínimo	Máximo
06-09-11	0	91	87	104
25-01-16	52	92	87	104
25-02-16	53	96	87	104
13-01-17	64	94	87	104
14-11-17	75	95	87	104



Índice Ester				
Data	Reanálises(meses)	Índice Ester	minimo	Máximo
06-09-11	0	71	70	80
25-01-16	52	71	70	80
25-02-16	53	78	70	80
13-01-17	64	73	70	80
14-11-17	75	76	70	80



Índice de Acidez		
Equação da tendência	$y = -0,00136x + 20,706$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado	2725	5%=136

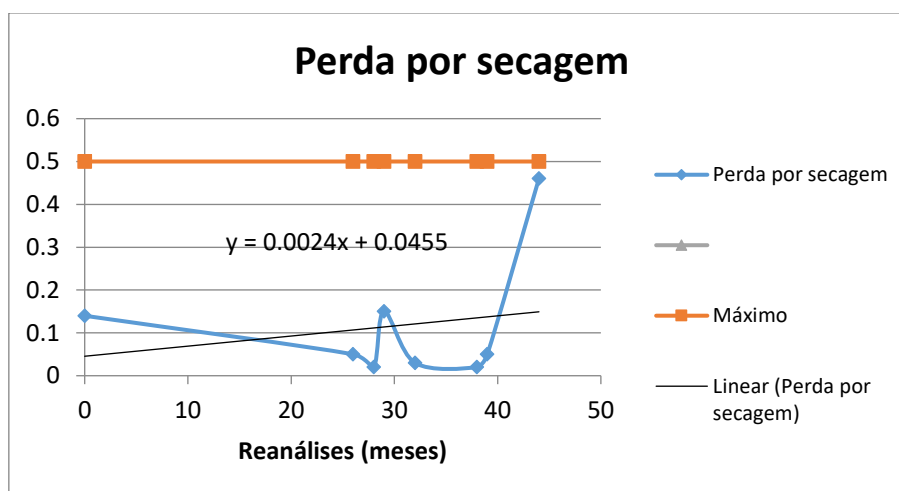
Índice de Saponificação		
Equação da tendência	$y = ,0523x + 91,042$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado	267	5%=13

Índice Ester		
Equação da tendência	$y = ,0573x + 71,001$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado	157	5%=8
worst case		

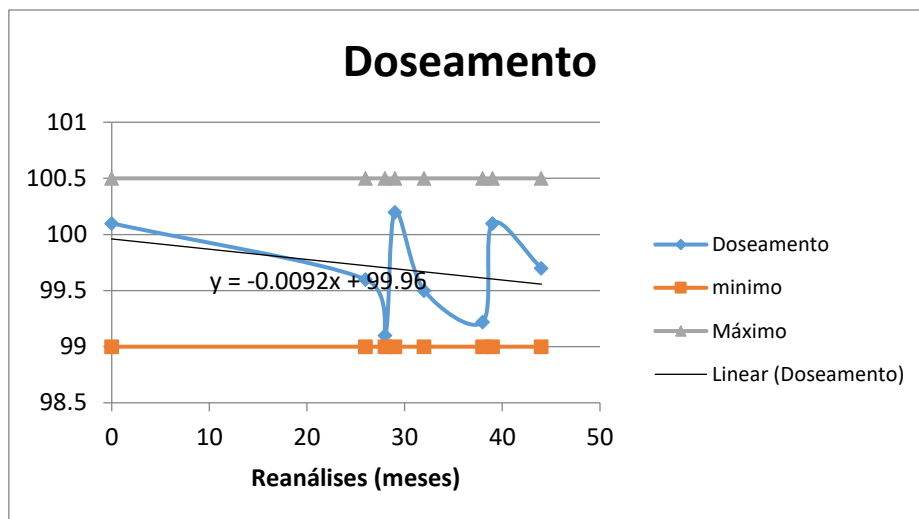
Cloreto de Sódio Cristalizado Puro, cód. 1020075

Lote: 13090152

Perda por Secagem				
Data	Reanálises(meses)	Perda por secagem		Máximo
07-10-13	0	0.14		0.5000
21-12-15	26	0.05		0.5000
11-02-16	28	0.020		0.5000
15-03-16	29	0.15		0.5000
09-06-16	32	0.03		0.5000
05-12-16	38	0.02		0.5000
11-01-17	39	0.05		0.5000
30-06-17	44	0.46		0.5000



Doseamento				
Data	Reanálises(meses)	Doseamento	minimo	Máximo
07-10-13	0	100.1	99.000	100.500
21-12-15	26	99.6	99.000	100.500
11-02-16	28	99.1	99.000	100.500
15-03-16	29	100.2	99.000	100.500
09-06-16	32	99.5	99.000	100.500
05-12-16	38	99.22	99.000	100.500
11-01-17	39	100.1	99.000	100.500
30-06-17	44	99.7	99.000	100.500

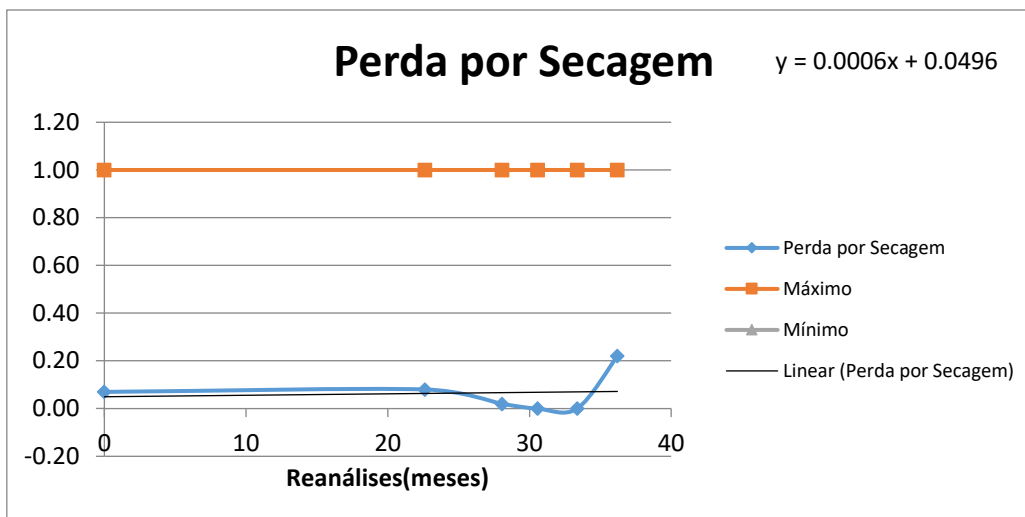


Doseamento		
Equação da tendência	$y = -0.0092x + 99.96$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado	104	5%=5
worst case		

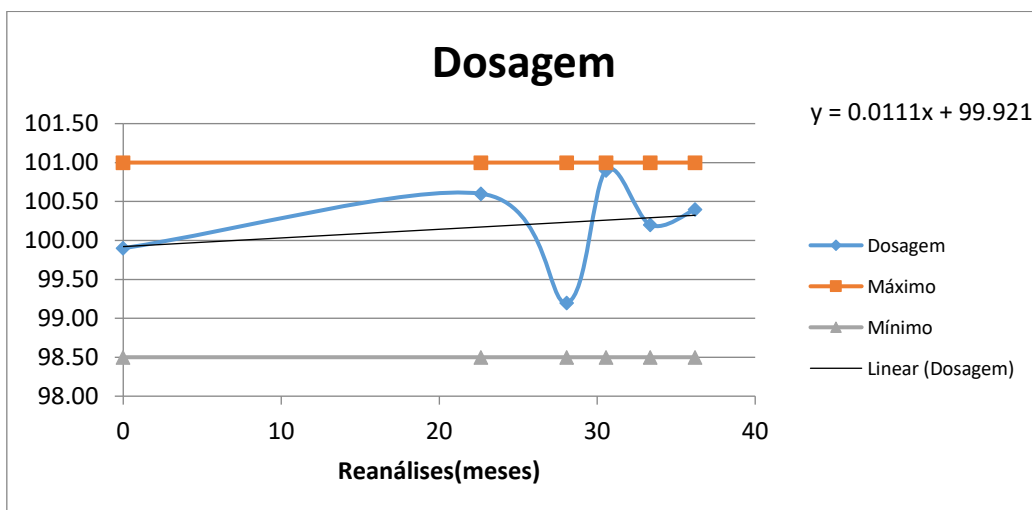
Índice de Refracção		
Equação da tendência	$y = 0.0024x + 0.0455$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado	184	5%=10

Cloridrato de Fenilefrina, cód. 8110750, Lote: 14010269

Perda por Secagem				
Data	Reanálises (meses)	Perda por Secagem	Mínimo	Máximo
09-04-14	0	0.07		1.00
17-02-16	23	0.08		1.00
29-07-16	28	0.02		1.00
12-10-16	31	0.00		1.00
04-01-17	33	0.00		1.00
30-03-17	36	0.22		1.00



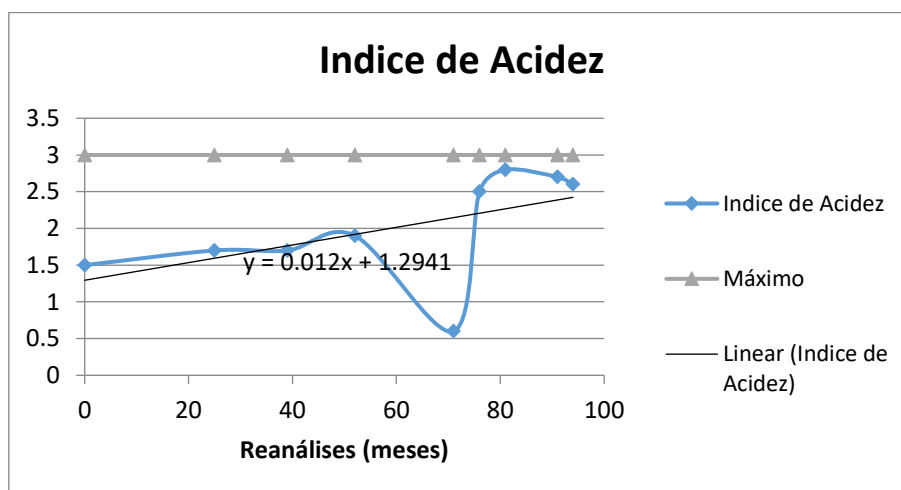
Dosagem				
Data	Reanálises (meses)	Dosagem	Mínimo	Máximo
09-04-14	0	99.90	98.5	101.00
17-02-16	23	100.60	98.50	101.00
29-07-16	28	99.20	98.50	101.00
12-10-16	31	100.90	98.50	101.00
04-01-17	33	100.20	98.50	101.00
30-03-17	36	100.40	98.50	101.00



Perda por Secagem		
Equação da tendência	$y = 0,0006x + 0,0496$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado	1584	5%=79

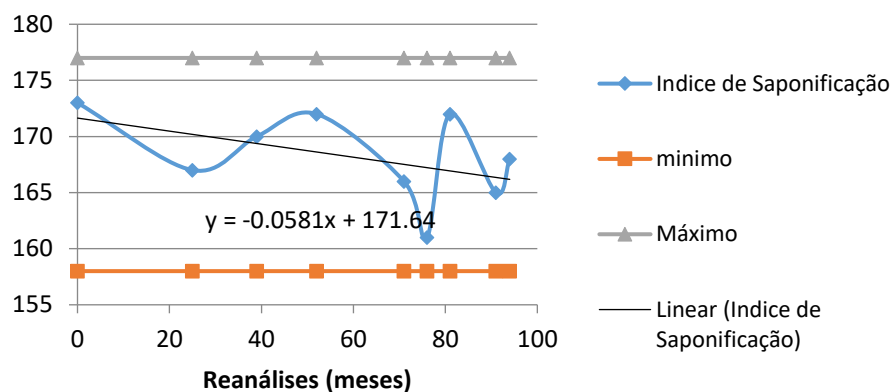
Dosagem		
Equação da tendência	$y = 0,0111x + 99,921$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado	97	5%=5
worst case		

Índice de Acidez				
Data	Reanálises(meses)	Índice de Acidez		Máximo
18-02-09	0	1.5		3.0
08-03-11	25	1.7		3.0
02-05-12	39	1.7		3.0
28-06-13	52	1.9		3.0
27-01-15	71	0.6		3.0
04-06-15	76	2.5		3.0
27-01-16	81	2.8		3.0
22-11-16	91	2.7		3.0
07-02-17	94	2.6		3.0



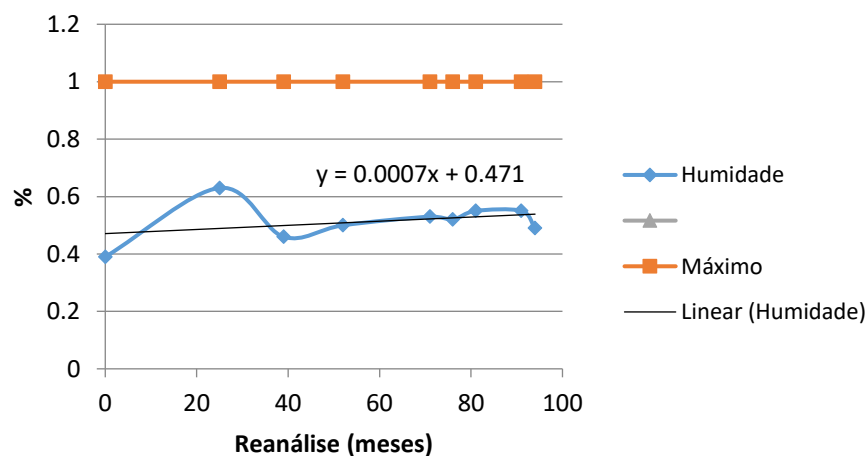
Índice de Saponificação				
Data	Reanálises(meses)	Índice de Saponificação	mínimo	Máximo
18-02-09	0	173	158	177
08-03-11	25	167	158	177
02-05-12	39	170	158	177
28-06-13	52	172	158	177
27-01-15	71	166	158	177
04-06-15	76	161	158	177
27-01-16	81	172	158	177
22-11-16	91	165	158	177
07-02-17	94	168	158	177

Índice de Saponificação



Humidade			
Data	Reanálises(meses)	Humidade	Máximo
18-02-09	0	0.39	1.00
08-03-11	25	0.63	1.00
02-05-12	39	0.46	1.00
28-06-13	52	0.50	1.00
27-01-15	71	0.53	1.00
04-06-15	76	0.52	1.00
27-01-16	81	0.55	1.00
22-11-16	91	0.55	1.00
07-02-17	94	0.49	1.00

Humidade



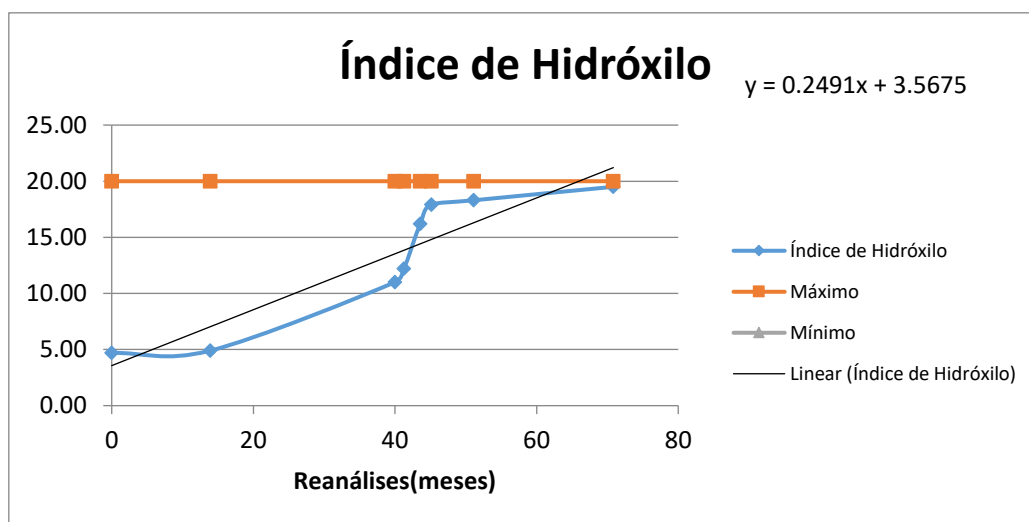
Índice de Acidez		
Equação da tendência	$y=0,012x+1,2941$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado	142	5%=7

Índice de Saponificação		
Equação da tendência	$y = -0,0581x + 171,6$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado	93	5%=5
worst case		

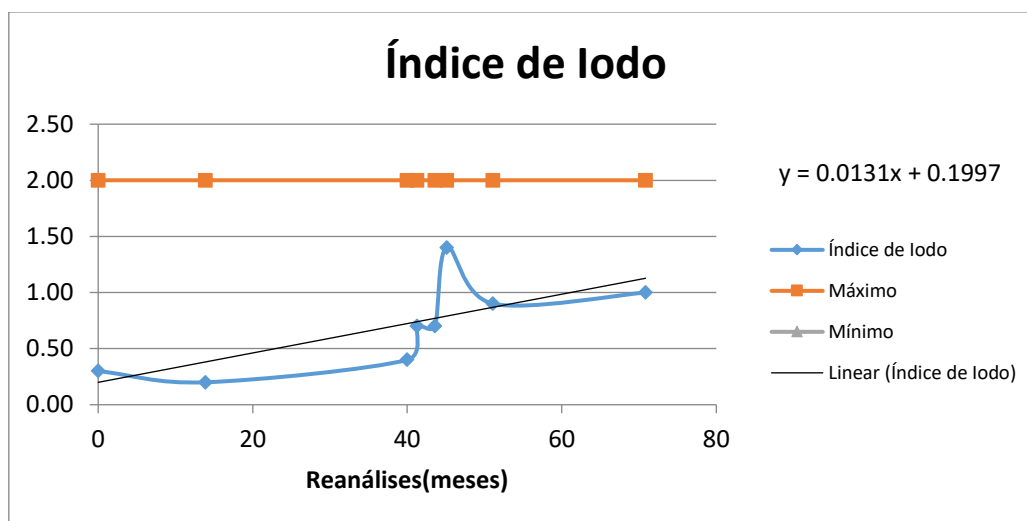
Humidade		
Equação da tendência	$y = 0,0007x + 0,471$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado	756	5%=38

Espermacete (Cutina CP), cód. 1020091, Lote: 12010359

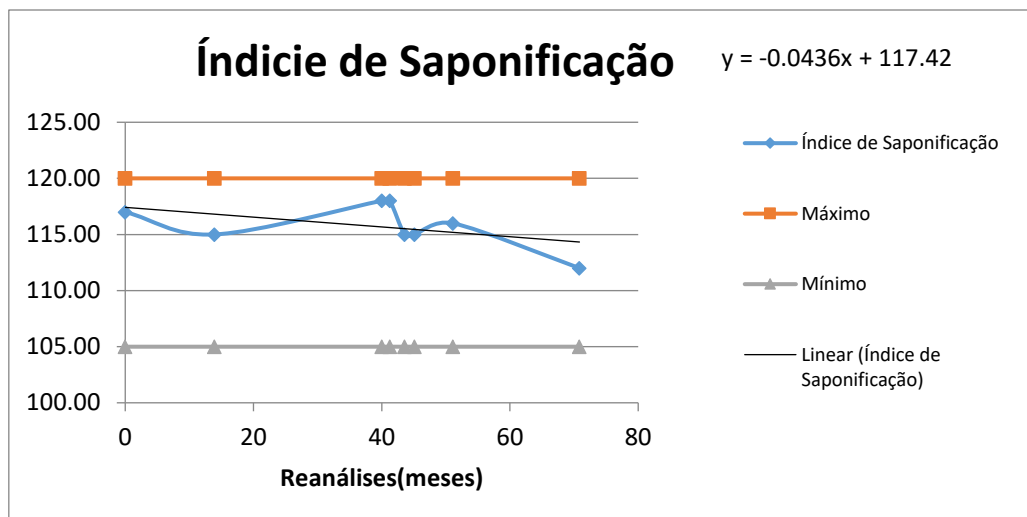
Índice de Hidróxilo				
Data	Reanálises (meses)	Índice de Hidróxilo	Mínimo	Máximo
09-03-12	0	4.70		20.00
30-04-13	14	4.90		20.00
22-06-15	40	11.00		20.00
30-07-15	41	12.20		20.00
07-10-15	44	16.20		20.00
23-11-15	45	17.90		20.00
20-05-16	51	18.30		20.00
02-01-18	71	19.5		20.00



Índice de Iodo				
Data	Reanálises (meses)	Índice de Iodo	Mínimo	Máximo
09-03-12	0	0.30		2.00
30-04-13	14	0.20		2.00
22-06-15	40	0.40		2.00
30-07-15	41	0.70		2.00
07-10-15	44	0.70		2.00
23-11-15	45	1.40		2.00
20-05-16	51	0.90		2.00
02-01-18	71	1		2.00



Índice de Saponificação				
Data	Reanálises (meses)	Índice de Saponificação	Mínimo	Máximo
09-03-12	0	117.00	105	120.00
30-04-13	14	115.00	105.00	120.00
22-06-15	40	118.00	105.00	120.00
30-07-15	41	118.00	105.00	120.00
07-10-15	44	115.00	105.00	120.00
23-11-15	45	115.00	105.00	120.00
20-05-16	51	116.00	105.00	120.00
02-01-18	71	112	105.00	120.00



Índice de Hidróxido		
Equação da tendência	$y = 0,2491x + 3,5675$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado	66	5%=3
worst case		

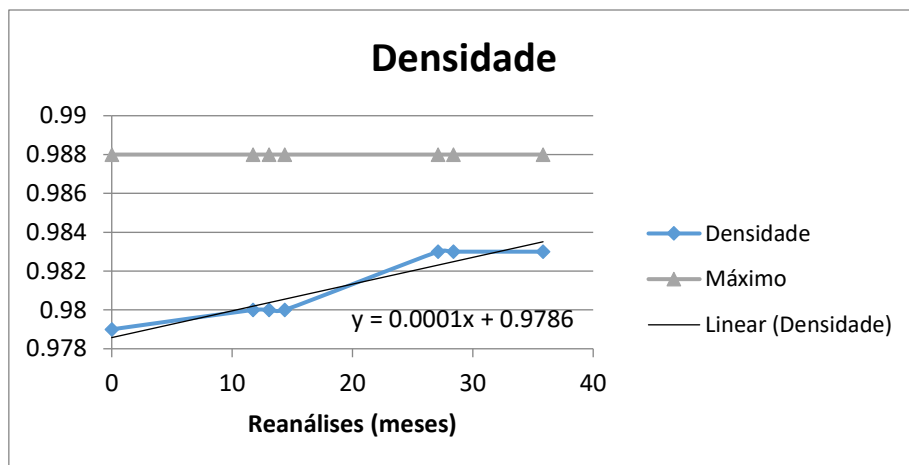
Índice de Iodo		
Equação da tendência	$y = 0,0131x + 0,1997$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado	137	5%=7

Humidade		
Equação da tendência	$y = -0,0436x + 117,42$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado	285	5%=14

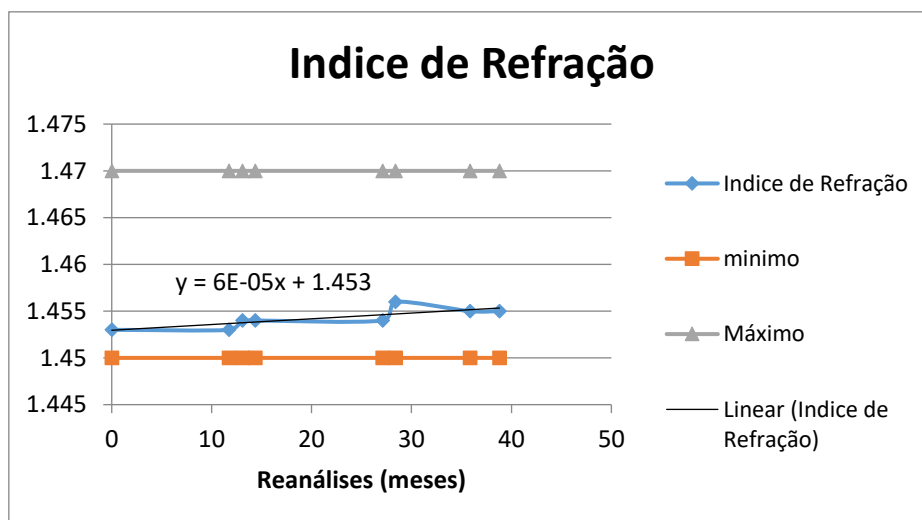
Essência de Ananás, cód. 1021868

Lote: 14020346

Densidade				
Data	Reanálises(meses)	Densidade	minimo	Máximo
10-03-14	0	0.979	0.9680	0.9880
25-02-15	12	0.98	0.9680	0.9880
06-04-15	13	0.980	0.9680	0.9880
15-05-15	14	0.98	0.9680	0.9880
31-05-16	27	0.983	0.9680	0.9880
08-07-16	28	0.983	0.9680	0.9880
17-02-17	36	0.983	0.9680	0.9880
17-05-17	39	0.983	0.9680	0.9880



Índice de Refração				
Data	Reanálises(meses)	Índice de Refração	minimo	Máximo
10-03-14	0	1.453	1.450	1.470
25-02-15	12	1.453	1.450	1.470
06-04-15	13	1.454	1.450	1.470
15-05-15	14	1.454	1.450	1.470
31-05-16	27	1.454	1.450	1.470
08-07-16	28	1.456	1.450	1.470
17-02-17	36	1.455	1.450	1.470
17-05-17	39	1.455	1.450	1.470

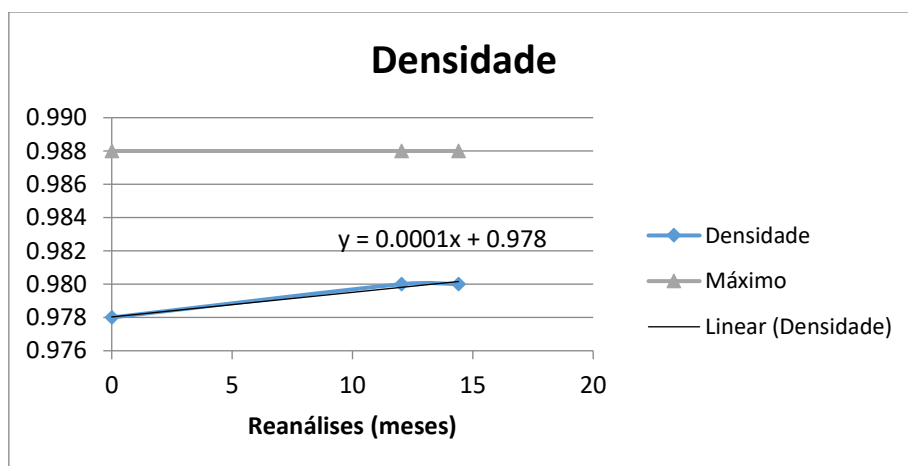


Densidade		
Equação da tendência	$y=0,0001x+0,9786$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado	94	5%=5
worst case		

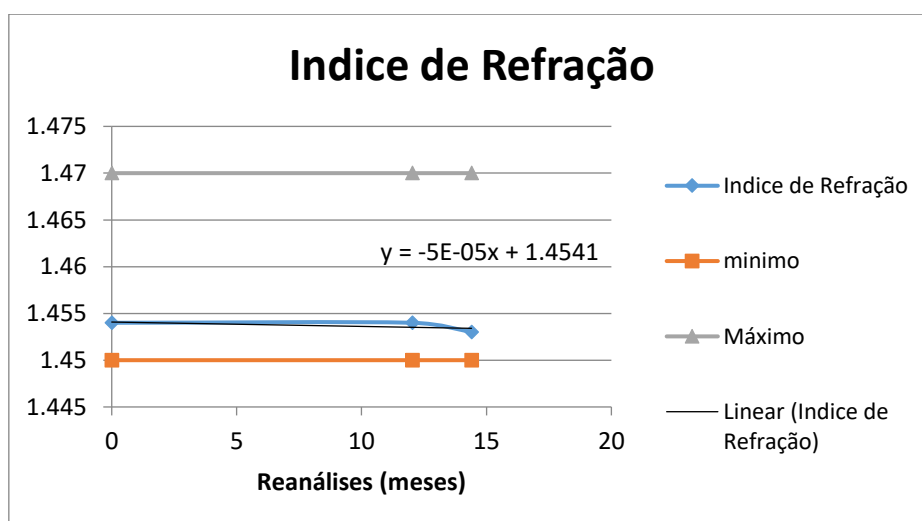
Índice de Refração		
Equação da tendência	$y = 6e-05x + 1,4527$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado	288	5%=15

Lote:12090295

Densidade				
Data	Reanálises(meses)	Densidade	minimo	Máximo
12-10-12	0	0.978	0.9680	0.9880
08-10-13	12	0.980	0.9680	0.9880
18-12-13	14	0.980	0.9680	0.9880



Índice de Refração				
Data	Reanálises(meses)	Índice de Refração	minimo	Máximo
12-10-12	0	1.454	1.450	1.470
08-10-13	12	1.454	1.450	1.470
18-12-13	14	1.453	1.450	1.470

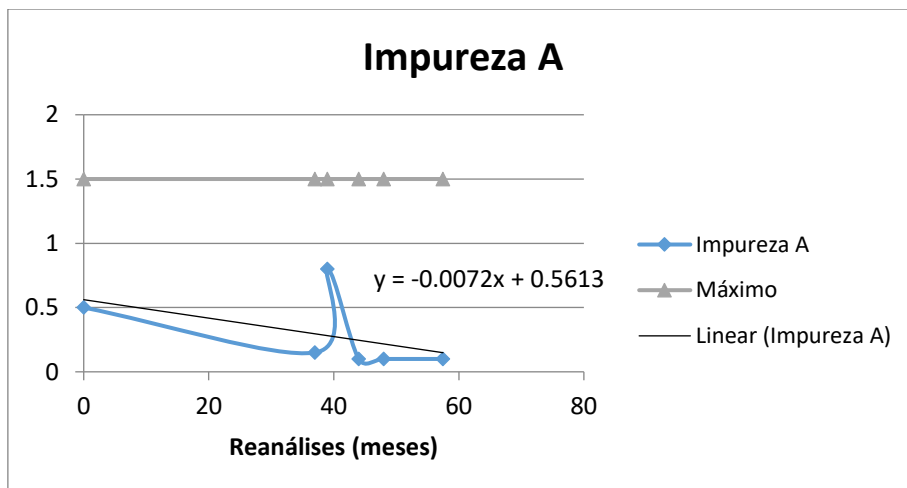


Densidade		
Equação da tendência	$y=0,0001x+0,978$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado	100	5%=5

Índice de Refração		
Equação da tendência	$y = -5e-05x + 1,4541$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado	82	5%=5
worst case		

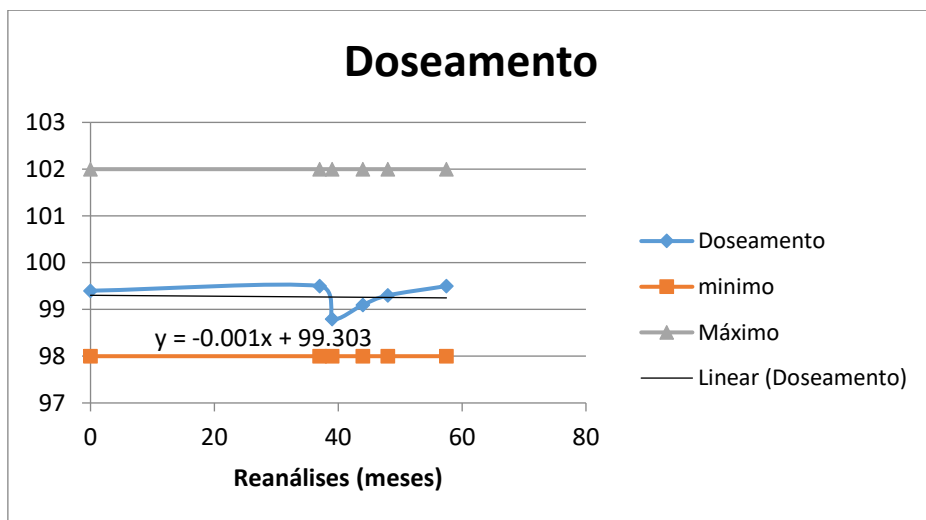
Aspartame Pó, cód. 1021865, Lote: 13010030

Impureza A			
Data	Reanálises(meses)	Impureza A	Máximo
23-01-13	0	0.5	1.5
24-02-16	37	0.15	1.5
27-04-16	39	0.8	1.5
05-09-16	44	0.1	1.5
06-01-17	48	0.1	1.5
13-10-17	57	0.1	1.5



Este parâmetro tem apenas um limite superior que nunca é atingido, sendo que os valores até se afastam cada vez mais do limite ao longo do tempo. Logo, podemos concluir que, atendendo a este parâmetro, a MP estará sempre dentro das conformidades e estável

Doseamento				
Data	Reanálises(meses)	Doseamento	minimo	Máximo
23-01-13	0	99.4	98	102.0
24-02-16	37	99.5	98	102.0
27-04-16	39	98.8	98	102.0
05-09-16	44	99.1	98	102.0
06-01-17	48	99.3	98	102.0
13-10-17	57	99.5	98	102

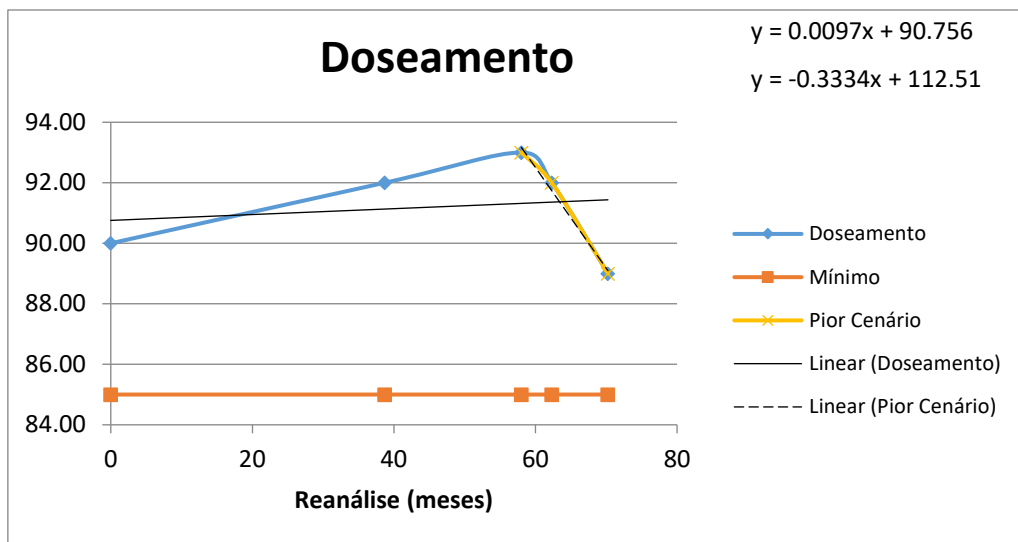


Doseamento		
Equação da tendência	$y = -0,0013x + 99,316$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado (Dos =98)	101 2	5%=51mese s

Humidade		
Equação da tendência	$y = 0,0134x + 3,1135$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado (humidade =4,5)	103. 5	5%=5mese s
worst case		

Corante Tartrazina (85%), cód. 1020180, Lote: 10040027

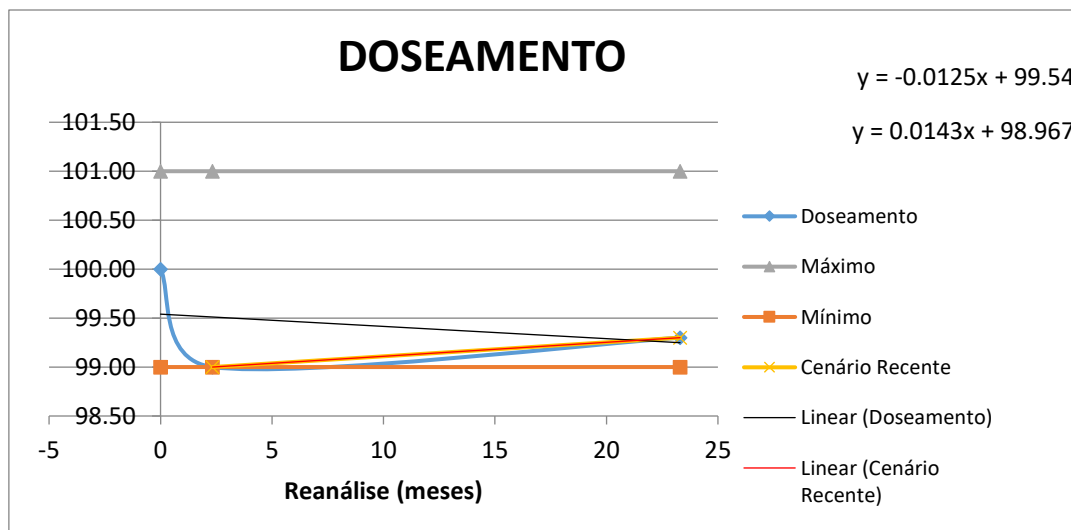
Doseamento			
Data	Reanálises (meses)	Doseamento	Mínimo
23-04-10	0	90.00	85.00
27-06-13	39	92.00	85.00
27-01-15	58	93.00	85.00
05-06-15	62	92.00	85.00
29-01-16	70	89.00	85.00



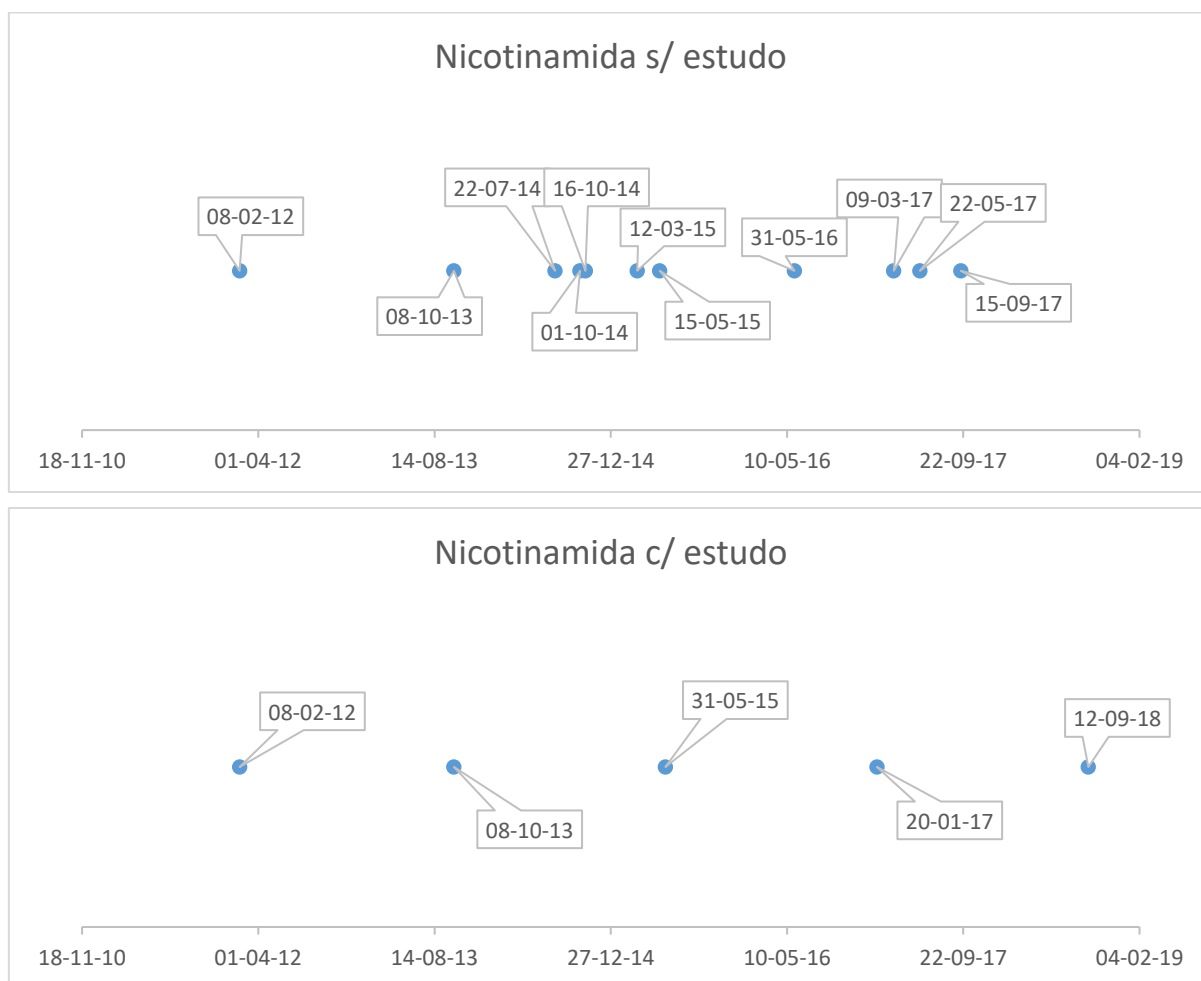
Equação da tendência	$y = 0.0097x + 90.756$	
	Pior Cenário: $y = -0.3334x + 112.51$	
Cálculo do tempo máximo em que a mp está conforme o especificado	82.5135	5%=4meses
	worst case	

D-Gluconolactona, cód. 1023605, Lote: 16040043

Doseamento				
Data	Reanálises (meses)	Doseamento	Mínimo	Máximo
05-04-16	0	100.00	99.00	101.00
14-06-16	2	99.00	99.00	101.00
05-03-18	23	99.30	99.00	101.00



Nicotinamida



Nicotinamida	
Período de Reanálise	20

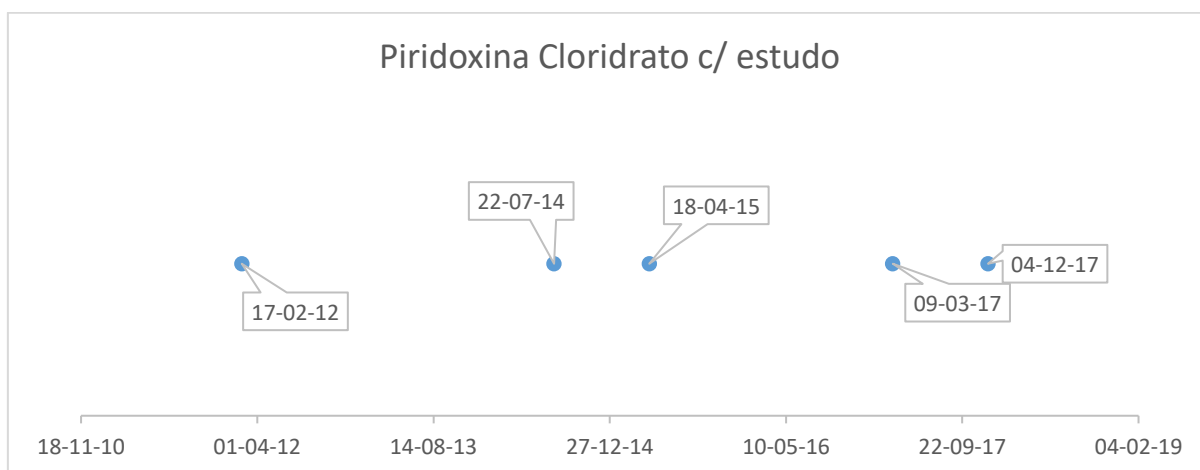
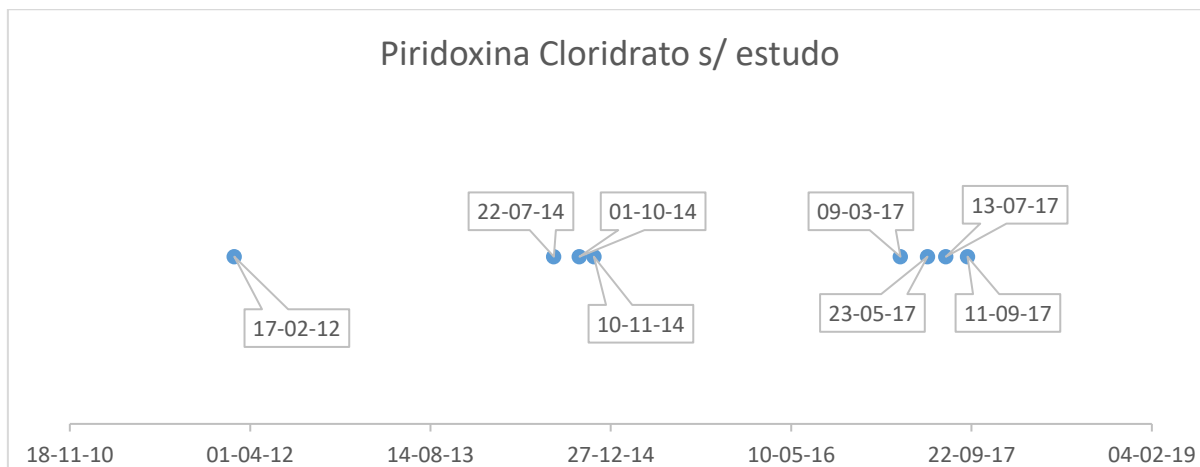
Datas de Reanálise	
08-02-12	1
08-10-13	1
22-07-14	1
01-10-14	1
16-10-14	1
12-03-15	1
15-05-15	1
31-05-16	1
09-03-17	1
22-05-17	1
15-09-17	1

A. Reanálises Feitas	B. Reanálises com o estudo aplicado	C. A+B
08-02-12	08-02-12	08-02-12
08-10-13	30-09-13	08-10-13
22-07-14	23-05-15	31-05-15
01-10-14	12-01-17	20-01-17
16-10-14		12-09-18
12-03-15		
15-05-15		
31-05-16		
09-03-17		
22-05-17		
15-09-17		

Nº de Análises Feitas	
Sem Estudo	11
Com Estudo	4
Poupança de Reanálises	7

Nº de RA em 2017 não necessárias	2
----------------------------------	---

Piridoxina Cloridrato



Piridoxina Cloridrato	
Período de Reanálise	9

Datas de Renálise	
17-02-12	1
22-07-14	1
01-10-14	1
10-11-14	1
09-03-17	1
23-05-17	1
13-07-17	1
11-09-17	1

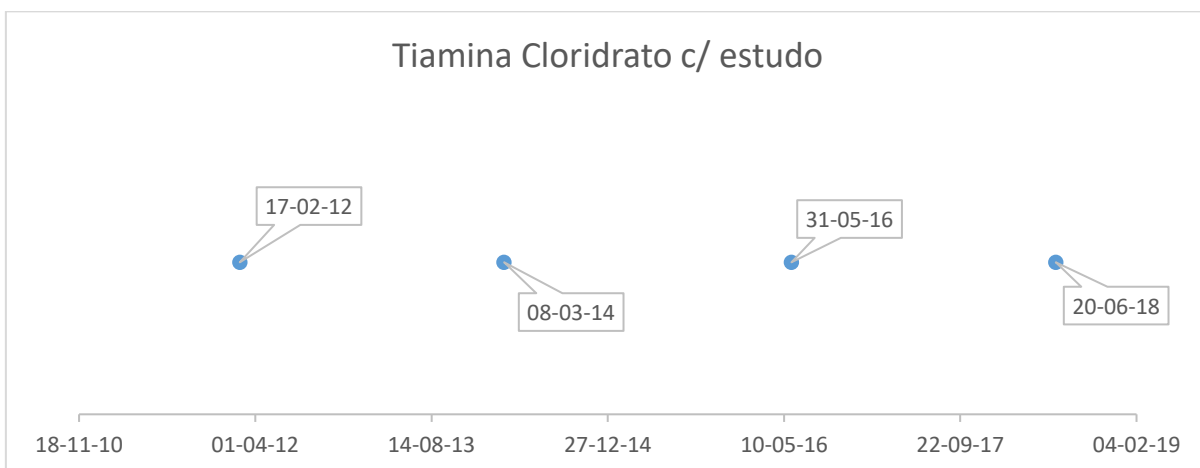
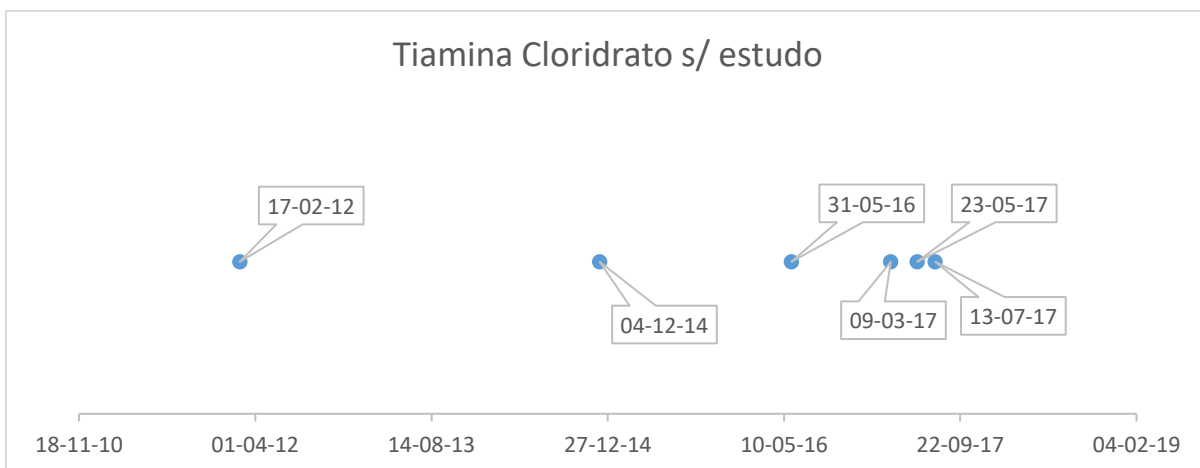
Nº de Análises Feitas	
-----------------------	--

A. Reanálises Feitas	B. Reanálises com o estudo aplicado	C. A+B	C. (Corrigido)
17-02-12	17-02-12	17-02-12	17-02-12
22-07-14	13-11-12	22-07-14	22-07-14
01-10-14	10-08-13	18-04-15	18-04-15
10-11-14	07-05-14	13-01-16	09-03-17
09-03-17	01-02-15	09-03-17	04-12-17
23-05-17	29-10-15	04-12-17	
13-07-17	25-07-16	31-08-18	
11-09-17	21-04-17		

Sem Estudo	8
Com Estudo	5
Poupança de Reanálises	3

RA excluídas em 2017	2
----------------------------	---

Tiamina Cloridrato



Tiamina Cloridrato	
Período de Reanálise	25

Datas de Reanálise	
17-02-12	1
04-12-14	1
31-05-16	1
09-03-17	1
23-05-17	1
13-07-17	1

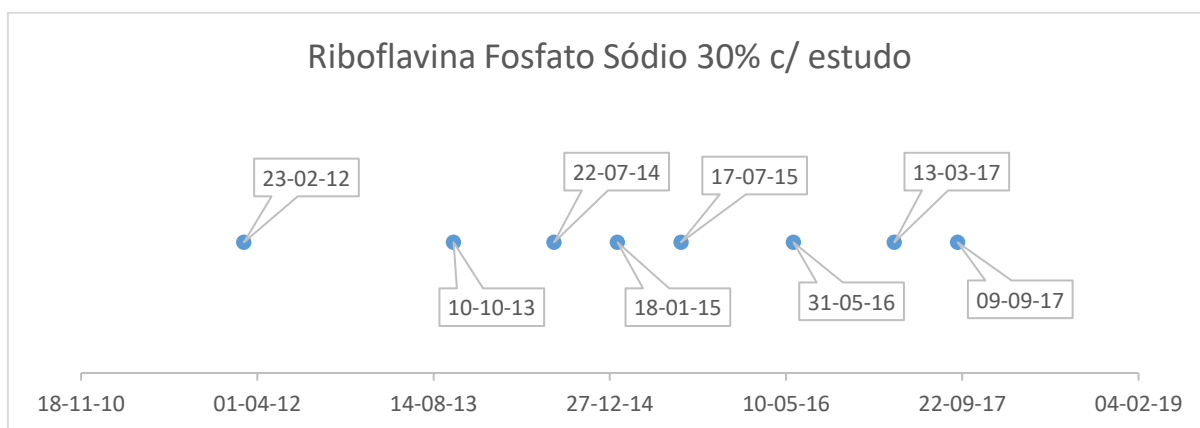
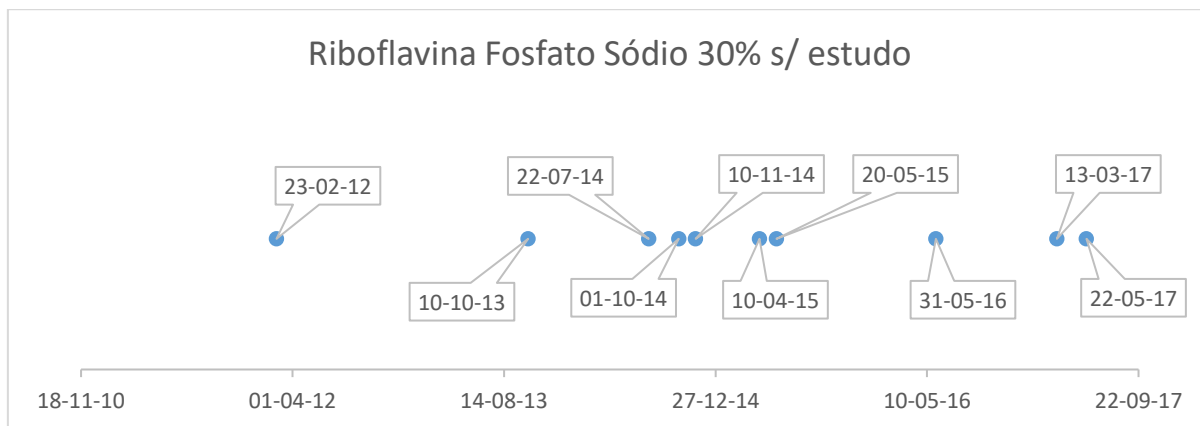
Nº de Análises Feitas	
Sem Estudo	6

A. Reanálises Feitas	B. Reanálises com o estudo aplicado	C. A+B
17-02-12	17-02-12	17-02-12
04-12-14	08-03-14	08-03-14
31-05-16	27-03-16	31-05-16
09-03-17	16-04-18	20-06-18
23-05-17	05-05-20	
13-07-17	25-05-22	

RA excluídas em 2017	3
----------------------	---

Com Estudo	3
Poupança de Reanálises	3

Riboflavina Fosfato Sódio 30%



Riboflavina Fosfato Sódio 30%	
Período de Reanálise	6

Dastas de Reanálise	
23-02-12	1
10-10-13	1
22-07-14	1
01-10-14	1
10-11-14	1
10-04-15	1
20-05-15	1
31-05-16	1
13-03-17	1
22-05-17	1

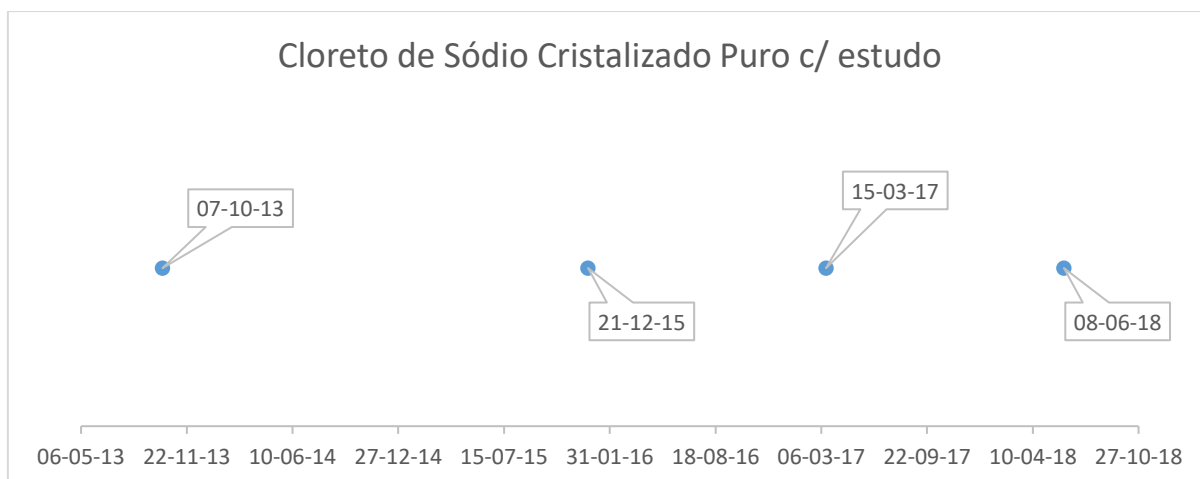
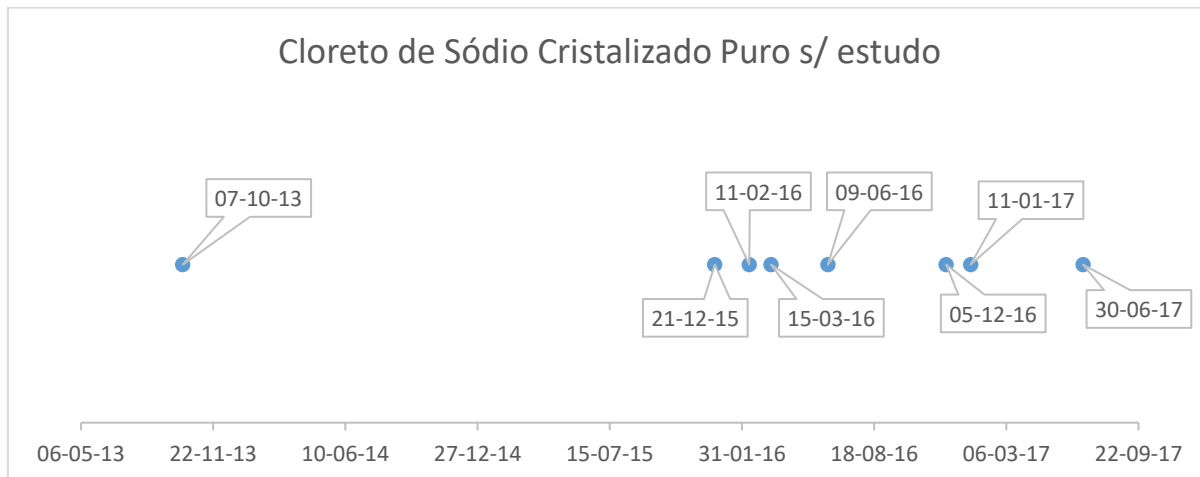
Nº de Análises Feitas

A. Reanálises Feitas	B. Reanálises com o estudo aplicado	C. A+B	
23-02-12	23-02-12	23-02-12	23-02-12
10-10-13	21-08-12	10-10-13	10-10-13
22-07-14	17-02-13	08-04-14	22-07-14
01-10-14	16-08-13	18-01-15	18-01-15
10-11-14	12-02-14	17-07-15	17-07-15
10-04-15	11-08-14	13-01-16	31-05-16
20-05-15	07-02-15	27-11-16	13-03-17
31-05-16	06-08-15	09-09-17	09-09-17
13-03-17	02-02-16		
22-05-17	31-07-16		

RA excluídas em 2017	0
----------------------------	---

Sem Estudo	10
Com Estudo	7
Poupança de Reanálises	3

Cloreto de Sódio Cristalizado Puro



Cloreto de Sódio Cristalizado P	
Período de Reanálise	15

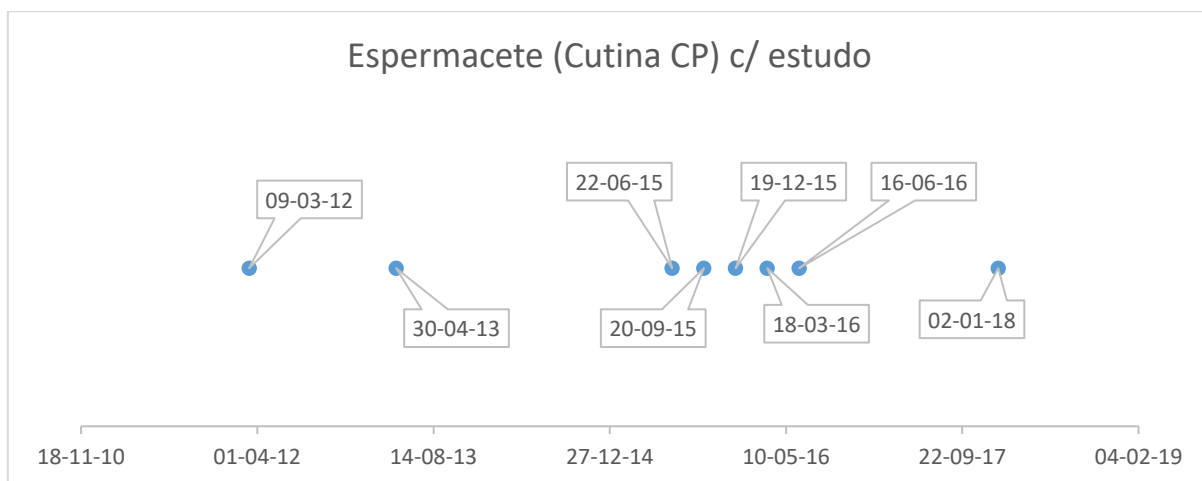
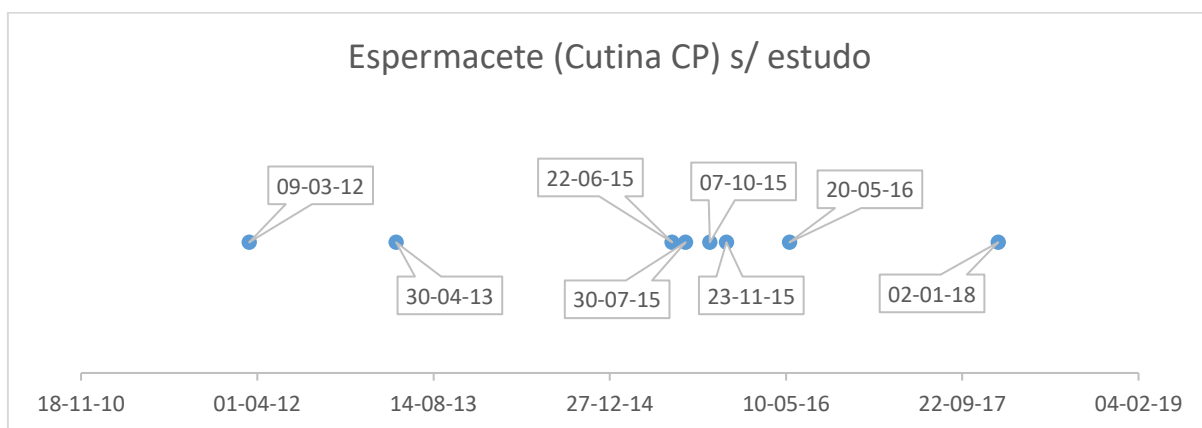
Datas de reanálise	
07-10-13	1
21-12-15	1
11-02-16	1
15-03-16	1
09-06-16	1
05-12-16	1
11-01-17	1
30-06-17	1

A. Reanálises Feitas	B. Reanálises com o estudo presente	C. A+B
07-10-13	07-10-13	07-10-13
21-12-15	31-12-14	21-12-15
11-02-16	25-03-16	15-03-17
15-03-16	18-06-17	08-06-18
09-06-16	11-09-18	
05-12-16	05-12-19	
11-01-17	27-02-21	
30-06-17	23-05-22	

Nº de Análises Feitas	
Sem Estudo	8
Com Estudo	3
Poupança de Reanálises	5

RA excluídas em 2017	1
----------------------------	---

Espermacete (Cutina CP)



Espermacete (Cutina CP)	
Período de Reanálise	3

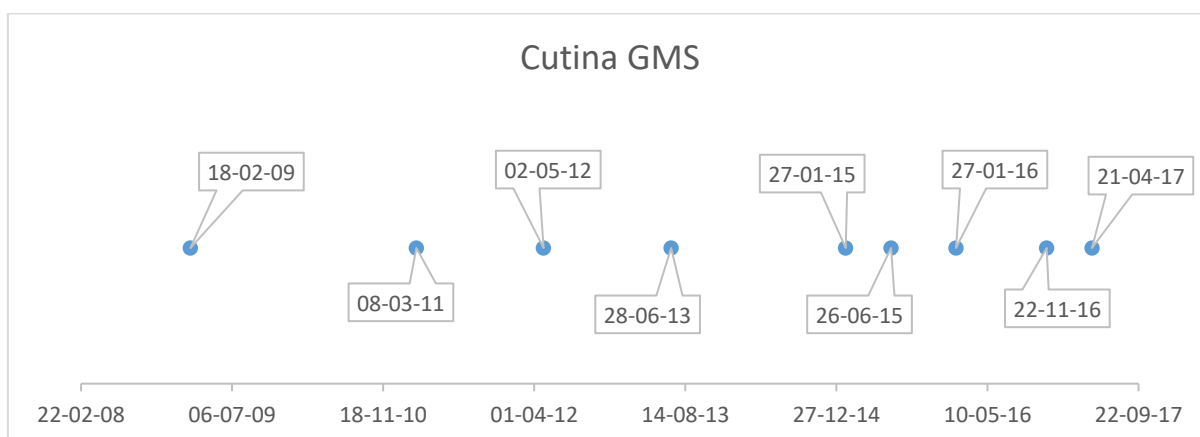
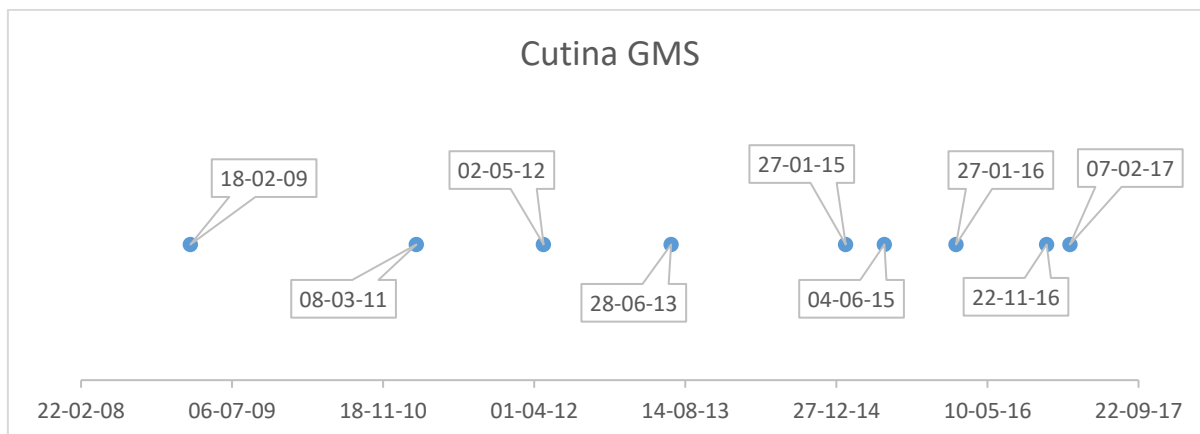
Datas de Reanálise	
09-03-12	1
30-04-13	1
22-06-15	1
30-07-15	1
07-10-15	1
23-11-15	1
20-05-16	1
02-01-18	1

A. Reanálises Feitas	B. Reanálises com o estudo presente	C. A+B	C. (Corrigido)
09-03-12	09-03-12	09-03-12	09-03-12
30-04-13	07-06-12	30-04-13	30-04-13
22-06-15	05-09-12	29-07-13	22-06-15
30-07-15	04-12-12	20-09-15	20-09-15
07-10-15	04-03-13	19-12-15	19-12-15
23-11-15	02-06-13	18-03-16	18-03-16
20-05-16	31-08-13	16-06-16	16-06-16
02-01-18	29-11-13	14-09-16	02-01-18

Nº de Análises Feitas	
Sem Estudo	8
Com Estudo	8
Poupança de Reanálises	0

RA excluídas em 2017	0
----------------------	---

Cutina GMS



Cutina GMS	
Período de Reanálise	5

Datas de Reanálise	
18-02-09	1
08-03-11	1
02-05-12	1
28-06-13	1
27-01-15	1
04-06-15	1
27-01-16	1
22-11-16	1
07-02-17	1

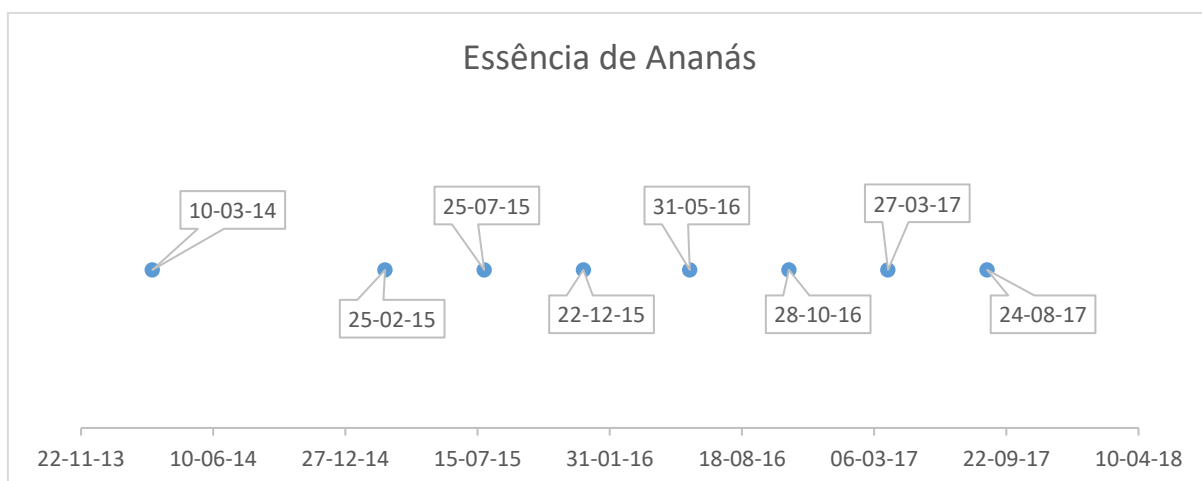
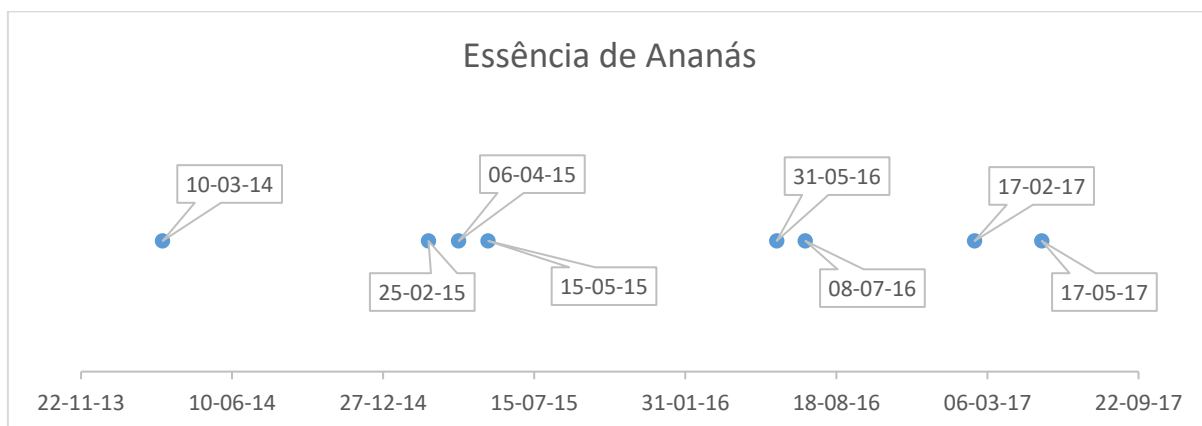
Nº de Análises Feitas	
-----------------------	--

A. Reanálises Feitas	B. Reanálises com o estudo presente	C. A+B	C. (Corrigido)
18-02-09	18-02-09	18-02-09	18-02-09
08-03-11	18-07-09	08-03-11	08-03-11
02-05-12	15-12-09	05-08-11	02-05-12
28-06-13	14-05-10	29-09-12	28-06-13
27-01-15	11-10-10	25-11-13	27-01-15
04-06-15	10-03-11	26-06-15	26-06-15
27-01-16	07-08-11	23-11-15	27-01-16
22-11-16	04-01-12	25-06-16	22-11-16
07-02-17	02-06-12	21-04-17	21-04-17

Sem Estudo	9
Com Estudo	8
Poupança de Reanálises	1

RA excluídas em 2017	0
----------------------------	---

Essência de Ananás



Essência de Ananás	
Período de Reanálise	5

Datas de Reanálise	
10-03-14	1
25-02-15	1
06-04-15	1
15-05-15	1
31-05-16	1
08-07-16	1
17-02-17	1
17-05-17	1

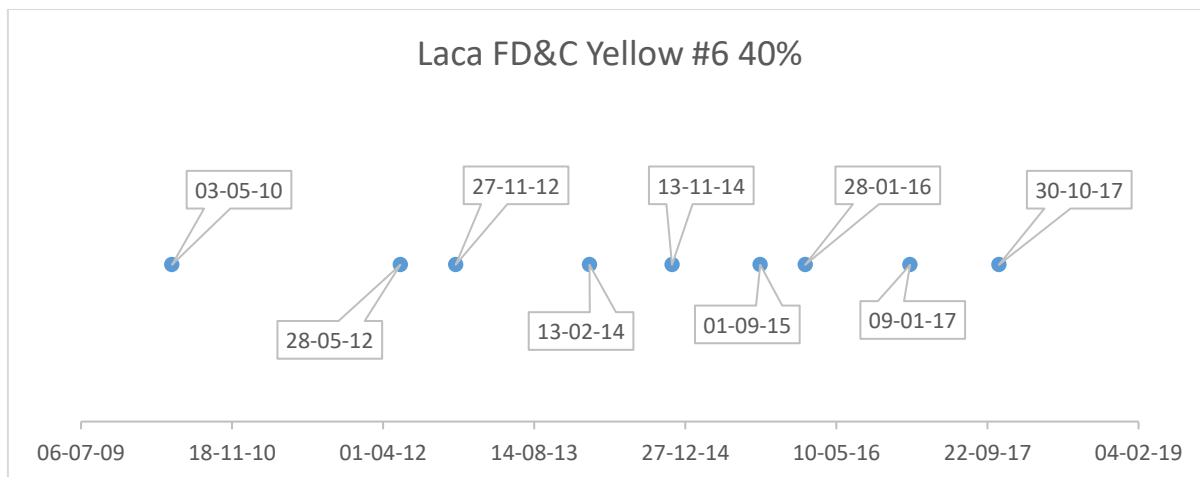
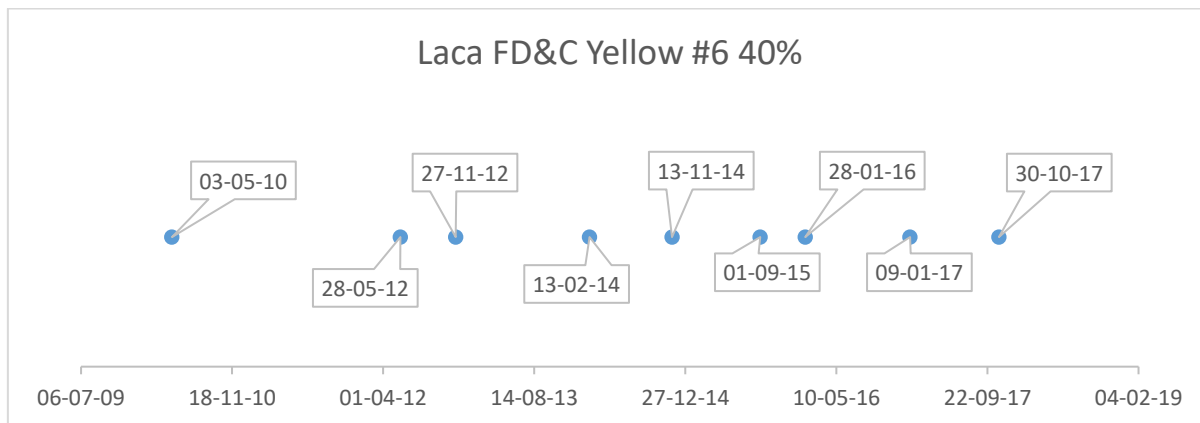
Nº de Análises Feitas

A. Reanálises Feitas	B. Reanálises com o estudo presente	C. A+B	C. (Corrigido)
10-03-14	10-03-14	10-03-14	10-03-14
25-02-15	07-08-14	25-02-15	25-02-15
06-04-15	04-01-15	25-07-15	25-07-15
15-05-15	03-06-15	22-12-15	22-12-15
31-05-16	31-10-15	20-05-16	31-05-16
08-07-16	29-03-16	28-10-16	28-10-16
17-02-17	26-08-16	27-03-17	27-03-17
17-05-17	23-01-17	24-08-17	24-08-17

Sem Estudo	8
Com Estudo	7
Poupança de Reanálises	1

RA excluídas em 2017	0
----------------------	---

Laca FD&C Yellow #6 40%



Laca FD&C Yellow #6 40%	
Período de Reanálise	10

Datas de Reanálise
03-05-10
28-05-12
27-11-12
13-02-14
13-11-14
01-09-15
28-01-16
09-01-17
30-10-17

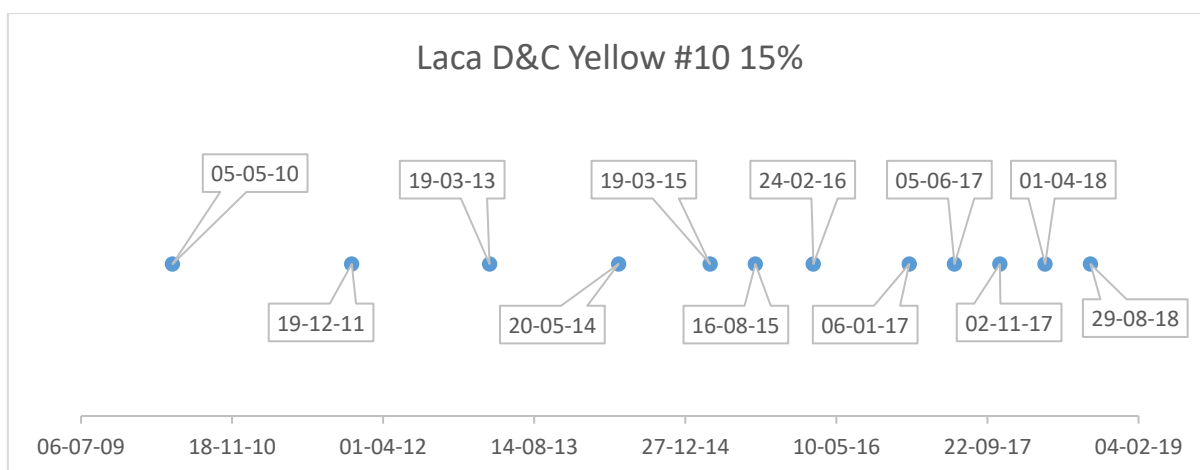
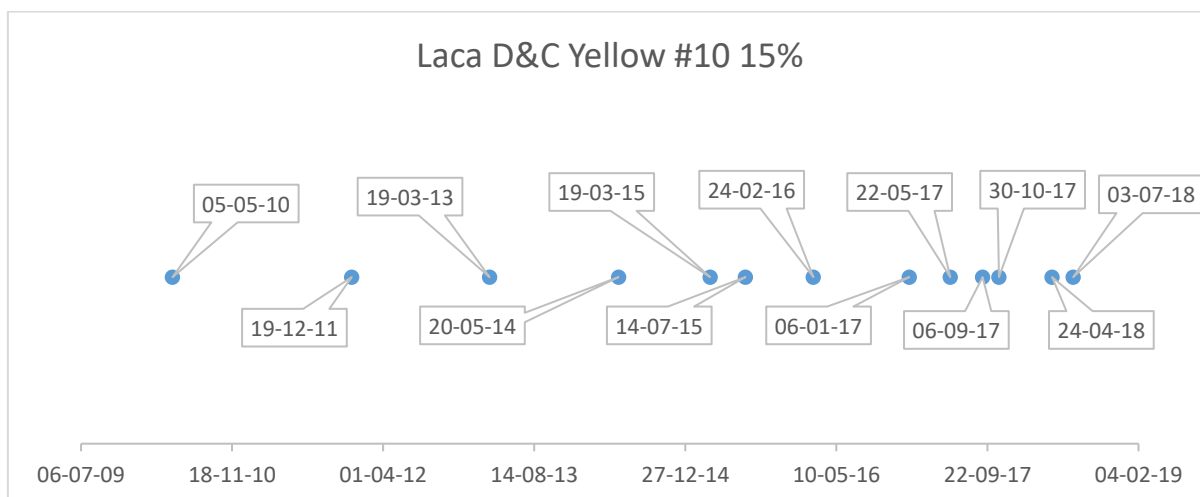
Nº de Análises Feitas

A. Reanálises Feitas	B. Reanálises com o estudo presente	C. A+B	C. (Corrigido)
03-05-10	03-05-10	03-05-10	03-05-10
28-05-12	27-02-11	28-05-12	28-05-12
27-11-12	24-12-11	24-03-13	24-03-13
13-02-14	19-10-12	18-01-14	13-02-14
13-11-14	15-08-13	10-12-14	10-12-14
01-09-15	11-06-14	06-10-15	06-10-15
28-01-16	07-04-15	01-08-16	01-08-16
09-01-17	01-02-16	28-05-17	28-05-17
30-10-17	27-11-16	24-03-18	24-03-18

Sem Estudo	9
Com Estudo	8
Poupança de Reanálises	1

RA excluídas em 2017	1
----------------------	---

Laca D&C Yellow #10 15%



Laca D&C Yellow #10 15%	
Período de Reanálise	5

Datas de Reanálise
05-05-10
19-12-11
19-03-13

A. Reanálises Feitas	B. Reanálises com o estudo presente	C. A+B	C. (Corrigido)
05-05-10	05-05-10	05-05-10	05-05-10
19-12-11	02-10-10	19-12-11	19-12-11
19-03-13	01-03-11	17-05-12	19-03-13

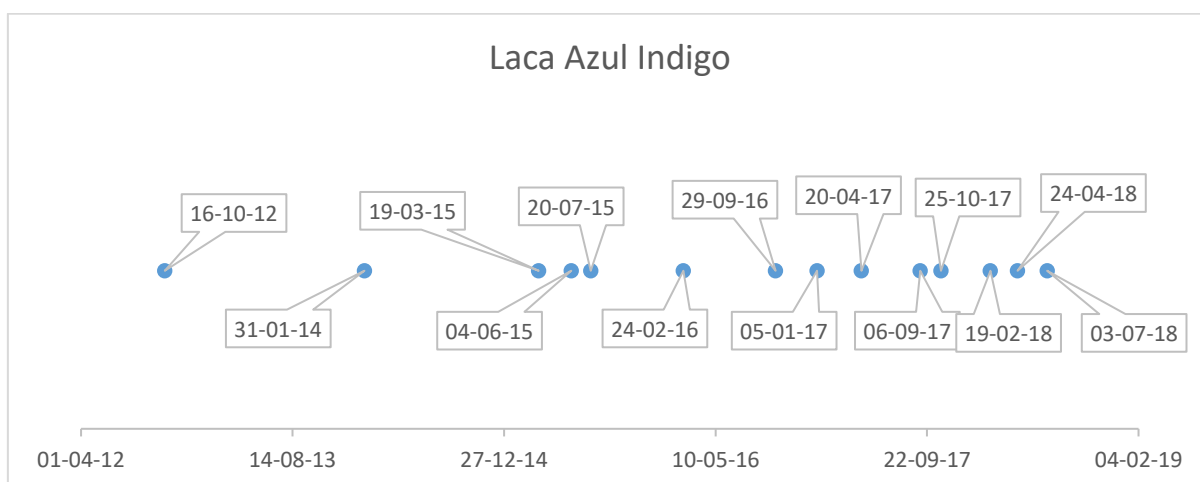
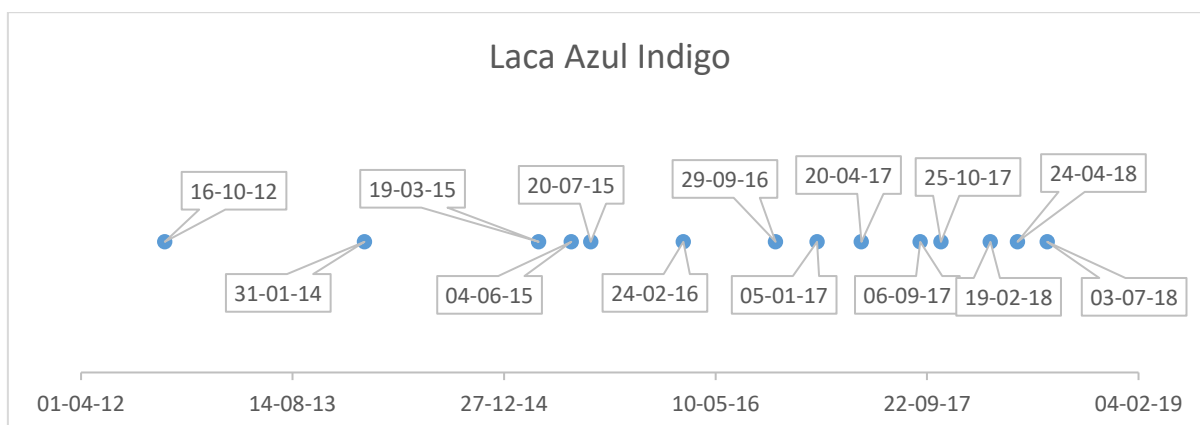
20-05-14
19-03-15
14-07-15
24-02-16
06-01-17
22-05-17
06-09-17
30-10-17
24-04-18
03-07-18

20-05-14	29-07-11	16-08-13	20-05-14
19-03-15	26-12-11	17-10-14	19-03-15
14-07-15	24-05-12	16-08-15	16-08-15
24-02-16	21-10-12	13-01-16	24-02-16
06-01-17	20-03-13	23-07-16	06-01-17
22-05-17	17-08-13	05-06-17	05-06-17
06-09-17	14-01-14	02-11-17	02-11-17
30-10-17	13-06-14	01-04-18	01-04-18
24-04-18	10-11-14	29-08-18	29-08-18
03-07-18	09-04-15		

Nº de Análises Feitas	
Sem Estudo	13
Com Estudo	11
Poupança de Reanálises	2

RA excluídas em 2017	1
----------------------------	---

Laca Azul Índigo



Laca Azul Indigo	
Período De Reanálise	6

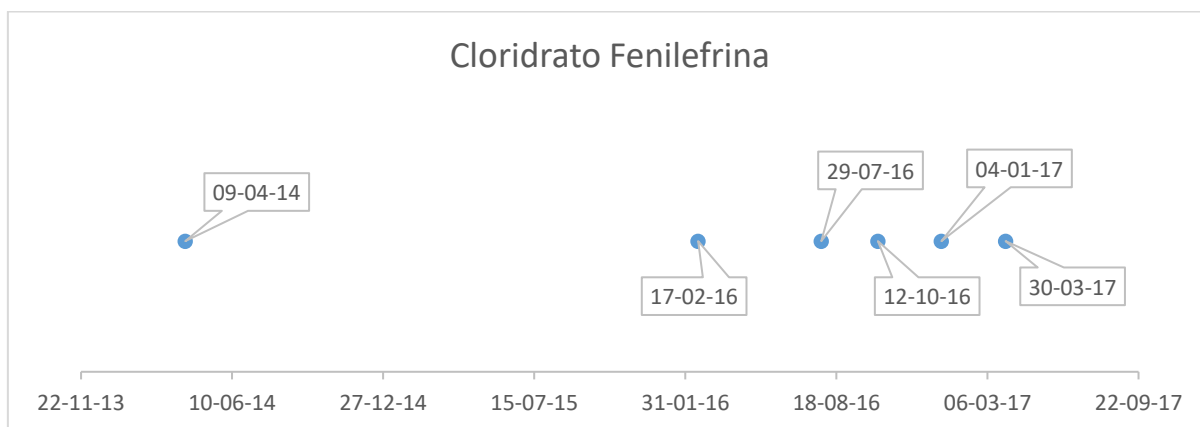
Datas de Reanálise
16-10-12
31-01-14
19-03-15
04-06-15
20-07-15
24-02-16
29-09-16
05-01-17
20-04-17
06-09-17
25-10-17
19-02-18
24-04-18
03-07-18

Nº de Análises Feitas	
Sem Estudo	14
Com Estudo	9
Poupança de Reanálises	5

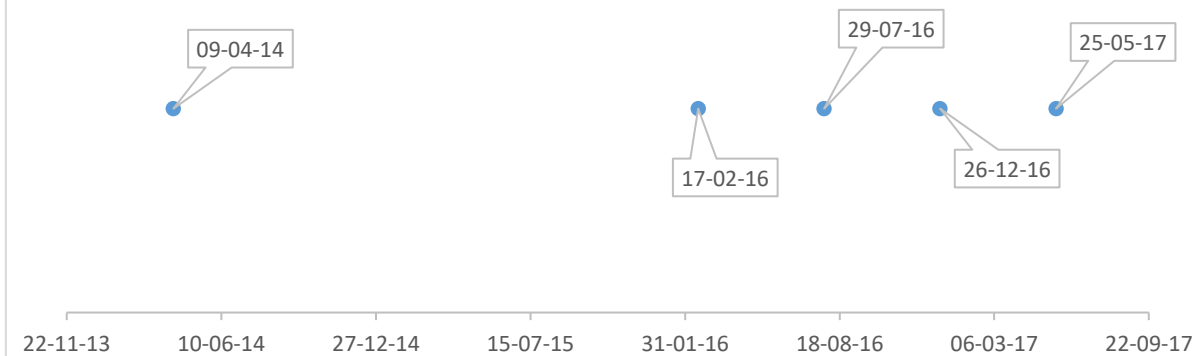
A. Reanálises Feitas	B. Reanálises com o estudo presente	C. A+B	C. (Corrigido)
16-10-12	16-10-12	16-10-12	16-10-12
31-01-14	14-04-13	31-01-14	31-01-14
19-03-15	11-10-13	30-07-14	19-03-15
04-06-15	09-04-14	15-09-15	15-09-15
20-07-15	06-10-14	13-03-16	13-03-16
24-02-16	04-04-15	09-09-16	09-09-16
29-09-16	01-10-15	08-03-17	08-03-17
05-01-17	29-03-16	04-09-17	04-09-17
20-04-17	25-09-16	03-03-18	03-03-18
06-09-17	24-03-17	30-08-18	30-08-18
25-10-17	20-09-17		
19-02-18	19-03-18		
24-04-18	15-09-18		
03-07-18	14-03-19		

RA excluídas em 2017	2
----------------------	---

Cloridrato Fenilefrina



Cloridrato Fenilefrina



Cloridrato Fenilefrina	
Período de Reanálise	5

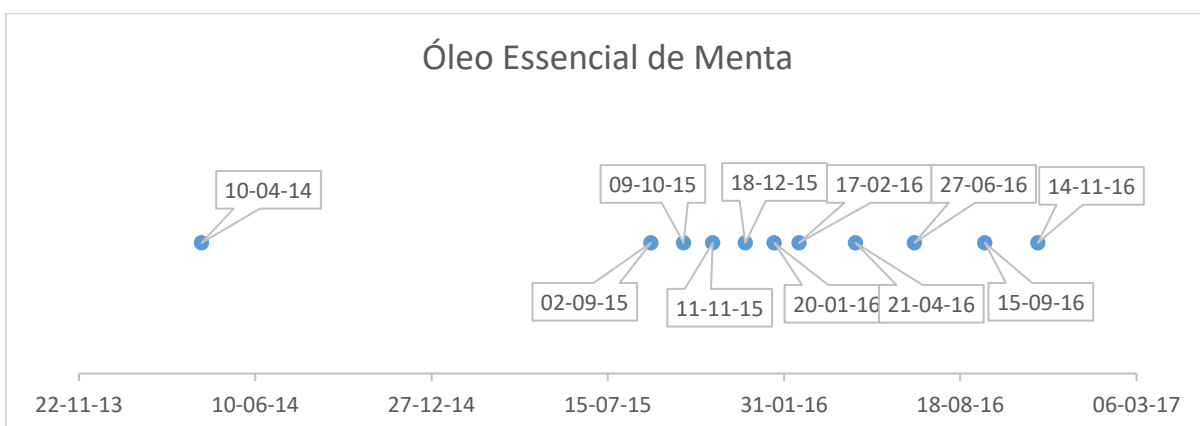
Datas de Reanálise	
09-04-14	
17-02-16	
29-07-16	
12-10-16	
04-01-17	
30-03-17	

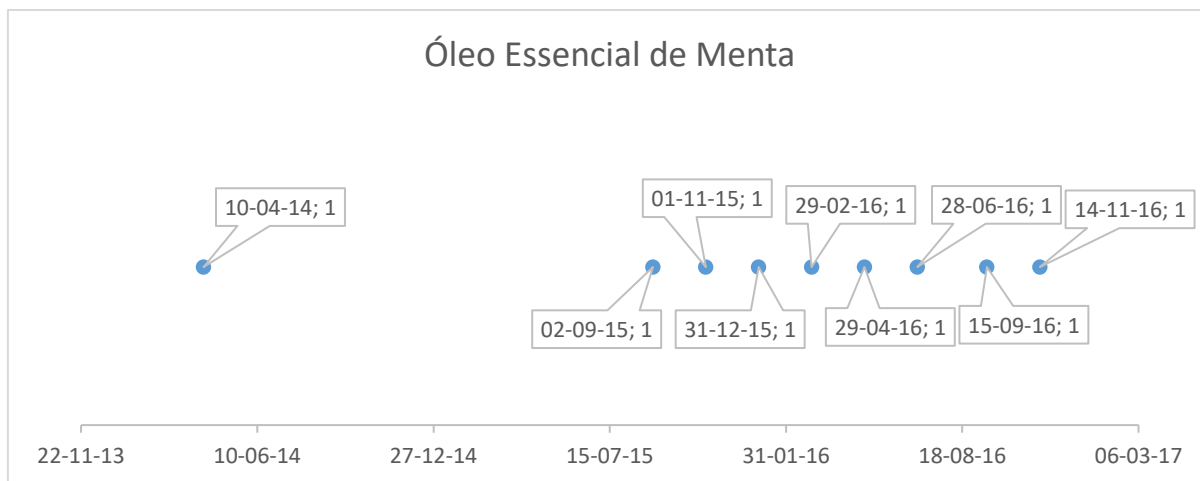
Nº de Análises Feitas	
Sem Estudo	7
Com Estudo	4
Poupança de Reanálises	3

A. Reanálises Feitas	B. Reanálises com o estudo presente	C. A+B	C. (Corrigido)
09-04-14	09-04-14	09-04-14	09-04-14
17-02-16	06-09-14	17-02-16	17-02-16
29-07-16	03-02-15	16-07-16	29-07-16
12-10-16	03-07-15	26-12-16	26-12-16
04-01-17	30-11-15	25-05-17	25-05-17
30-03-17	28-04-16		

RA excluídas em 2017	1
----------------------	---

Óleo Essencial de Menta





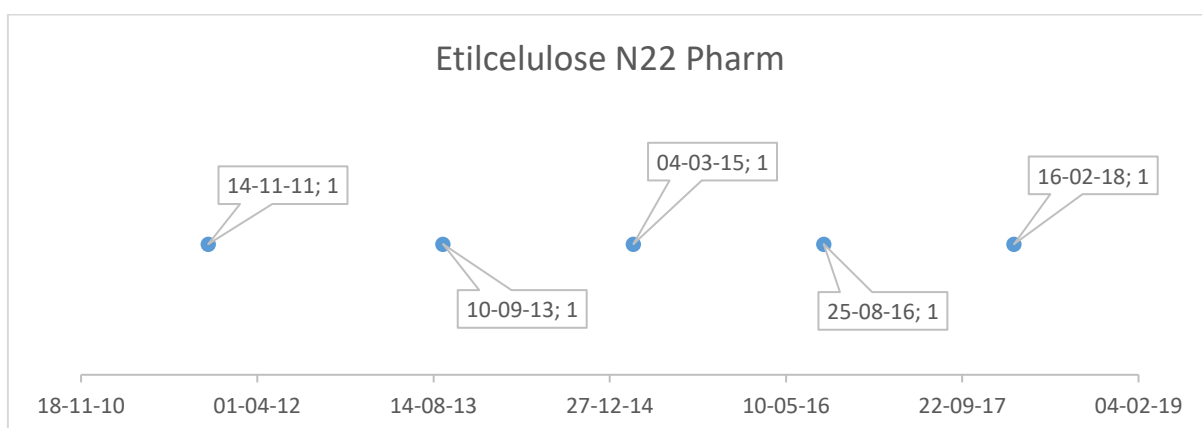
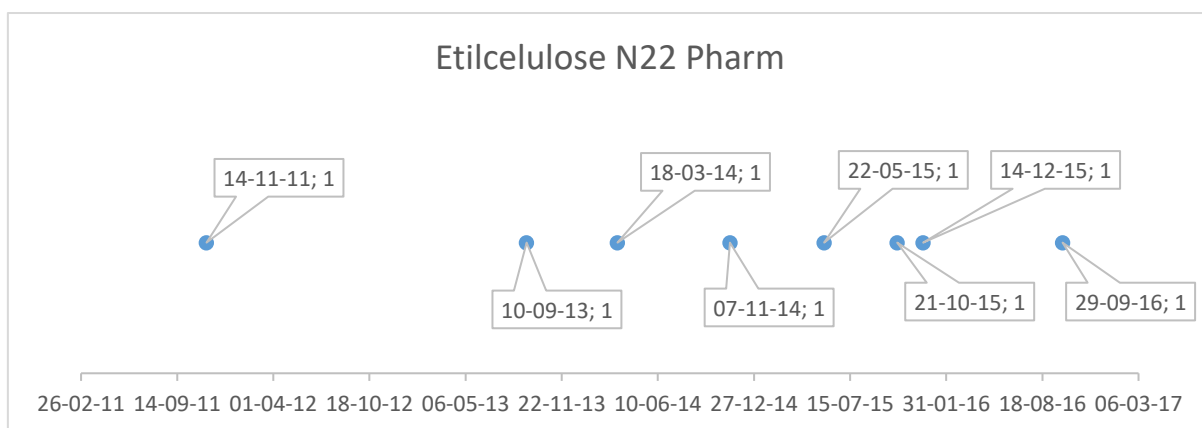
Datas de reanálise
10-04-14
02-09-15
09-10-15
11-11-15
18-12-15
20-01-16
17-02-16
21-04-16
27-06-16
15-09-16
14-11-16

A. Reanálises Feitas	B. Reanálises com o estudo presente	C. A+B	C. (Corrigido)
10-04-14	10-04-14	10-04-14	10-04-14
02-09-15	20-05-14	02-09-15	02-09-15
09-10-15	29-06-14	01-11-15	01-11-15
11-11-15	08-08-14	31-12-15	31-12-15
18-12-15	17-09-14	29-02-16	29-02-16
20-01-16	27-10-14	29-04-16	29-04-16
17-02-16	06-12-14	28-06-16	28-06-16
21-04-16	15-01-15	27-08-16	15-09-16
27-06-16	24-02-15		14-11-16
15-09-16	05-04-15		
14-11-16	15-05-15		

Nº de Análises Feitas	
Sem Estudo	11
Com Estudo	9
Poupança de Reanálises	2

RA excluídas em 2017	0
----------------------	---

Etilcelulose N22 Pharm



Etilcelulose N22 Pharm	
Período de Reanálise	18

Datas de Reanálise
14-11-11
10-09-13
18-03-14
07-11-14
22-05-15
21-10-15
14-12-15
29-09-16

Nº de Análises Feitas	
Sem Estudo	8
Com Estudo	4
Poupança de Reanálises	4

A. Reanálises Feitas	B. Reanálises com o estudo presente	C. A+B
14-11-11	14-11-11	14-11-11
10-09-13	07-05-13	10-09-13
18-03-14	29-10-14	04-03-15
07-11-14	21-04-16	25-08-16
22-05-15	13-10-17	16-02-18
21-10-15	06-04-19	
14-12-15	27-09-20	
29-09-16	21-03-22	

RA excluídas em 2017	0
----------------------	---